

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 7 月 11 日 (11.07.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/053565 A1

(51) 国際特許分類: C07D 471/04, 487/04, 487/14, 491/147, 495/14, A61K 31/437, 31/519, A61P 1/00, 1/04, 1/08, 1/14, 3/04, 3/08, 5/14, 9/00, 9/02, 9/06, 9/10, 9/12, 11/06, 17/06, 19/02, 19/10, 25/00, 25/06, 25/08, 25/14, 25/16, 25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 25/30, 27/02, 29/00, 37/08, 43/00 // (C07D 487/14, 207:00, 231:00, 239:00) (C07D 491/147, 231:00, 239:00, 307:00) (C07D 495/14, 231:00, 239:00, 333:00)

無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 鏡石 佳史 (KAGAMI-ISHI, Yoshifumi) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihiisa); 〒103-0013 東京都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビル 7 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/11581

(22) 国際出願日: 2001 年 12 月 27 日 (27.12.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(30) 優先権データ:
特願 2000-402517
2000 年 12 月 28 日 (28.12.2000) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

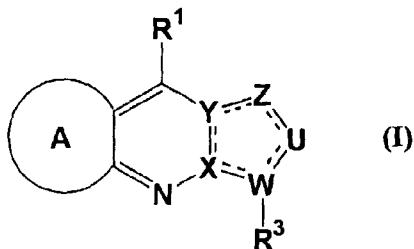
添付公開書類:
— 国際調査報告書

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中井 久郎 (NAKAI, Hisao) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: TRICYCLIC AND HETEROCYCLIC DERIVATIVE COMPOUNDS AND DRUGS CONTAINING THESE COMPOUNDS AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: 三環式複素環誘導体化合物およびその化合物を有効成分とする医薬



(57) Abstract: Tricyclic and heterocyclic derivatives represented by the following general formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof; a process for producing the same; and drugs containing the same as the active ingredient: (I) wherein W, X and Y represent each carbon or nitrogen; U and Z represent each CR², NR¹³, nitrogen, oxygen, sulfur, etc.; the ring A represents a carbon ring or a heterocycle; R¹ represents alkyl, alkenyl, alkynyl, NR⁴R⁵, OR⁶, etc.; and R³ represents a carbon ring or a heterocycle. Because of having a corticotropin release factor receptor antagonism, the compounds represented by the general formula (I) are useful in preventing and/or treating depression, anxiety, eating disorder, post-traumatic stress, digestive ulcer, irritable bowel syndrome,

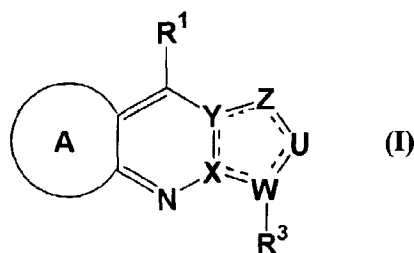
Alzheimer's disease, alcoholic or drug withdrawal, etc.

[続葉有]



(57) 要約:

一般式 (I) で示される三環式複素環誘導体、およびその薬学的に許容される塩、それらの製造方法、それらを有効成分として含有する薬剤〔式中、W、X、Yは炭素または窒素原子；U、Zは CR^2 、 NR^{13} 、窒素、酸素、硫黄原子等；A環は炭素環、複素環； R^1 はアルキル、アルケニル、アルキニル、 NR^4R^5 、 OR^6 等； R^3 は炭素環、複素環を表わす。〕。



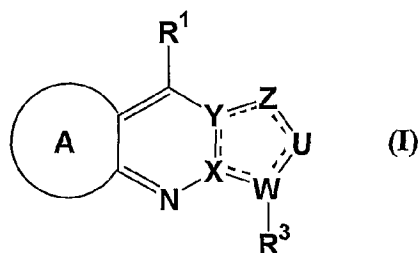
一般式 (I) で示される化合物はコルチコトロピン放出因子受容体拮抗作用を有するため、うつ病、不安障害、摂食異常、心的外傷後ストレス、消化性潰瘍、過敏性大腸症候群、アルツハイマー病、薬物またはアルコールの禁断症状等々の予防及び／または治療に有用である。

明 細 書

三環式複素環誘導体化合物およびその化合物を有効成分とする医薬

5 技術分野

本発明は、医薬として有用な一般式 (I)



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示される三環式複素環誘導体化合物、およびその化合物を有効成分とする医薬に関する。

10

背景技術

コルチコトロピン放出因子 (Corticotropin Releasing Factor : C R F) は、1981年にヒツジ視床下部から単離された 41 個のアミノ酸ペプチドである。この C R F は視床下部から放出され、脳下垂体からの副腎皮質ホルモン (A C T H) の分泌調節を担っていることが示唆された [Science, 218, 377-379 (1982)]。

生物学的効果は、まず放出された C R F が下垂体前葉の A C T H 産生細胞などの膜表面に存在する C R F レセプターへの結合から始まる。C R F レセプターには 2 つのサブタイプのレセプターが存在し、それぞれ脳内の異なった領域に分布していることが明らかになっている。例えば、レセプター 1 は下垂体、視床下部、大脳皮質等に存在し、レセプター 2 は主脳の中隔、視床下部室傍核等に存在する。またレセプターは末梢臓器、例えば、心臓、胃腸、肺、副腎髄質、脾臓、肝臓、腎臓、前立腺等にも存在する。具体的には、腸

20

または脾臓にはレセプター 1、胃にはレセプター 2 が多く存在し、心臓、骨格筋にはレセプター 2 のうちでも 2β が多く存在する。

CRF の刺激によって分泌された ACTH は、副腎皮質からのコルチゾールの分泌を刺激しており、生殖、成長、胃腸機能、炎症、免疫系、神経系等
5 に対する全身的な作用に関連する。よって、CRF はこれらの機能の調節因子として働くと考えられている。

実際、CRF がうつ病、不安障害の患者において脳で過剰分泌されているとの報告がある [Science, 226, 1342-1343 (1984); Neuroscience and Behavioral Reviews, 22, 635-651 (1998); J. Endocrinol., 160, 1-12 (1999)]。

10 また、これら以外にも、CRF と種々の疾患の関係が報告されている。例えば、摂食異常 [Science, 273, 1561-1564 (1996)]、炎症 [Endocrinology, 137, 5747-5750 (1996)]、過敏性腸症候群 [Am. J. Physiol., 253, G582-G586 (1987)]、薬物依存 [Psychopharmacology 137, 184-190 (1998)]、または虚血 [Soc Neurosci Abstr (Nov 4-9, New Orleans), 807.5 (2000)] 等がある。

15 一方、CRF はストレスにも深く関わっている。例えば、CRF を脳内に投与するとストレス環境にさらされた動物と同様の行動、内分泌応答等が見られる [Nature, 297, 331 (1982)]。

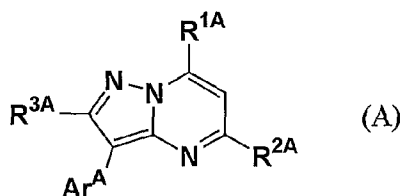
これらのことより CRF の中枢神経系や精神神経系疾患、また末梢臓器の疾患への関与が注目されている。

20 従って、CRF 受容体に拮抗することは、CRF の分泌異常による疾患、例えばストレス関連疾患を含む多様な障害または疾病に有効である。例えば、うつ病、単一エピソードうつ病、再発性うつ病、分娩後うつ病、小児虐待誘発性うつ病、不安症、不安障害（パニック障害、特定の恐怖症、高所恐怖症、社会恐怖、強迫性障害）、感情障害、双極性障害、心的外傷後ストレス（PTSD）、消化性潰瘍、下痢、便秘、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）、ストレスに伴う胃腸機能障害、神経性嘔吐、摂食
25

- 異常（神経性食欲不振、過食症）、肥満症、ストレス誘発性睡眠障害、繊維筋痛性睡眠障害、ストレス誘導性免疫抑制、ストレス誘発性頭痛、ストレス誘発性熱、ストレス誘発性疼痛、手術襲撃ストレス、慢性関節リウマチ、変形性骨関節症、骨粗鬆症、乾癬、甲状腺機能障害症候群、ブドウ膜炎、喘息、
- 5 不適切な抗下痢ホルモンに基づく症状、疼痛、炎症、アレルギー性疾患、頭部損傷、脊髄損傷、虚血性ニューロン損傷、分泌毒性ニューロン損傷、クッシング病、発作、痙攣、筋痙攣、てんかん虚血性疾患、パーキンソン病、ハンティングトン病、尿失禁、アルツハイマー病、アルツハイマー型老人性痴呆、多梗塞性痴呆症、筋萎縮性側索硬化症、低血糖症、心血管または心臓関
- 10 連疾患（高血圧、頻脈、うっ血性心不全）、薬物またはアルコールの禁断症状等の疾患等の予防および／または治療に有効であると考えられる。

一方、CRFに対し拮抗作用を有する化合物として、例えば以下のものが知られている。

(1) WO97/29109 号明細書には、一般式 (A)



15

- (式中、 R^{1A} は $NR^{4A}R^{5A}$ 、または OR^{5A} であり、
 R^{2A} はアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオであり、
 R^{3A} はH、アルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホキシ、アルキルチオであり、
- 20 R^{4A} はH、アルキル、モノーもしくはジ（シクロアルキル）メチル、シクロアルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルキルカルボニルオキシアルキル、またはアルキルオキシアルキルであり、
 R^{5A} はアルキル、モノーもしくはジ（シクロアルキル）メチル、 $Ar^{1A}-C$

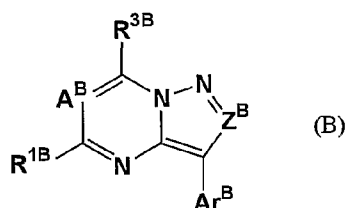
H₂、アルケニル、アルキルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、チエニルメチル、フラニルメチル、アルキルチオアルキル、モルホリニル等であり、あるいはR^{4A}およびR^{5A}はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、アルキル、アルキルオキシアルキルで置換されていることができるピロリジニル、

5 ニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、モルホリニル基を形成することができ、

Ar^Aはフェニル、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ等から選ばれる1, 2もしくは3個の置換基で置換されたフェニル、ピリジニル、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ等から選ばれる1, 2

10 しくは3個の置換基で置換されたフェニルピリジニルである。)で示される化合物がCRF受容体拮抗薬として開示されている。

(2) WO98/03510号明細書には、一般式(B)



(式中、A^BはNまたはCR^Bであり、

15 Z^BはNまたはCR^{2B}であり、

Ar^Bはフェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、フラニル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル等を表わし、それぞれ1～5個のR^{4B}で置換されていてもよく、

R^BはH、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアル

20 キルアルキル、ハロゲン原子、シアノ、ハロアルキルを表わし、

R^{1B}はH、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン原子、シアノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル等を表わし、

R^{2B}はH、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロア

ルキルアルキル、ヒドロキシアルキル等を表わし、

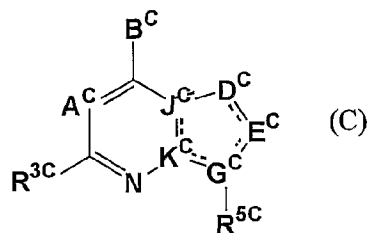
R^{3B} はH、 OR^{7B} 、SH、 $S(O)_n R^{13B}$ 、 COR^{7B} 、 CO_2R^{7B} 、 $OC(O)R^{13B}$ 、 $NR^{8B}COR^{7B}$ 、 $N(COR^{7B})_2$ 、 $NR^{8B}CONR^{6B}R^{7B}$ 、 $NR^{8B}CO_2R^{13B}$ 、 $NR^{6B}R^{7B}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シ

5 クロアルキル、シクロアルキルアルキル等を表わし、

R^{4B} はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、 NO_2 、ハロゲン原子、シアノ、ハロアルキル、 $NR^{6B}R^{7B}$ 、 $NR^{8B}COR^{7B}$ 等を表わす。)

で示される化合物がCRF受容体拮抗薬として開示されている。

10 (3) WO98/08847号明細書には、一般式(C)



(式中、点線は任意の二重結合を表わし、

A^C は窒素または CR^{7C} を表わし、

B^C は $NR^{1C}R^{2C}$ 、 $CR^{1C}R^{2C}R^{10C}$ 、 $C(=CR^{2C}R^{11C})R^{1C}$ 、 NHC

15 $R^{1C}R^{2C}R^{10C}$ 、 $OCR^{1C}R^{2C}R^{10C}$ 、 $SCR^{1C}R^{2C}R^{10C}$ 、 $CR^{2C}R^{10C}NHR^{1C}$ 、 $CR^{2C}R^{10C}OR^{1C}$ 、 $CR^{2C}R^{10C}SR^{1C}$ または COR^{2C} を表わし、

J^C および K^C はそれぞれ独立して、窒素または炭素であり、両方ともが窒素であることはなく、

20 D^C および E^C はそれぞれ独立して、窒素、 CR^{4C} 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、硫黄、酸素、 $CR^{4C}R^{6C}$ および NR^{8C} から選択され、

G^C は窒素または炭素であり、

D^C 、 E^C 、 G^C 、 K^C 、および J^C を含む環は飽和または不飽和の 5 員環であってよく、所望により 1 または 2 個の二重結合を含んでいてもよく、所望により環中に 1 ～ 3 個の異種原子を含んでいてもよく、かつ所望により 1 または 2 個の $C=O$ または $C=S$ を含んでいてもよく、

- 5 R^{1C} はヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 O -アルキル、 CF_3 、 $C(=O)$ - O -アルキル、 $OC(=O)$ -アルキル等から選択される 1 または 2 個の置換基で所望により置換されたアルキルであり、

R^{2C} は所望により 1 ～ 3 個の二重結合または三重結合を含んでいてもよいアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルア

- 10 ルキル等であり、

R^{3C} は H 、アルキル、 O -アルキル、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、アルキレン- O -アルキル、アルキレン- OH 、または S -アルキルであり、

R^{4C} は H 、アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、アルキレン- OH 、 CF_3 等であり、

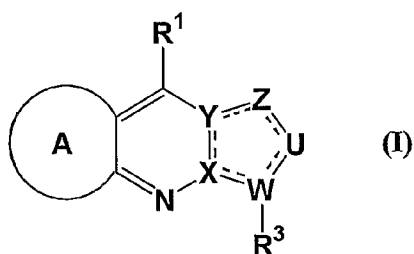
- 15 R^{5C} はフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、ピリダジニルであり、それぞれ 1 ～ 4 個の置換基 R^{13C} で置換されており、それらの置換基の内 1 ～ 3 個はフルオロ、クロロ、アルキルおよび O -アルキルから選択することができ、それらの置換基の内 1 個はブロモ、ヨード、ホルミル、 OH 、アルキレン- OH 、アルキレン- O -アルキル、シアノ、 CF_3 、ニトロ、アミノ、
20 アルキルアミノ、ジアルキルアミノ等である。)

で示される化合物が CRF 受容体拮抗薬として開示されている。

発明の開示

本発明は、三環式複素環誘導体に関する。

- 25 詳しくは、本発明は、(1) 一般式 (I)



(式中、

XおよびYはそれぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を表わし（ただし、二つは同時に窒素原子を表わさない。）

5 Wは炭素原子または窒素原子を表わし、

UおよびZはそれぞれ独立して、 CR^2 、 NR^{13} 、窒素原子、酸素原子、硫黄原子、 $C=O$ または $C=S$ を表わし、

R^2 は

(i) 水素原子、

10 (ii) C 1～8 アルキル、

(iii) C 2～8 アルケニル、

(iv) C 2～8 アルキニル、

(v) ハロゲン原子、

(vi) CF_3 、

15 (vii) シアノ、

(viii) ニトロ、

(ix) NR^9R^{10} (基中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ独立して、

(i) 水素原子、

(ii) C 1～4 アルキル、

20 (iii) C 3～10 の単環もしくは二環式炭素環、

(iv) 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含有する 3～10 員の単環もしくは二環式複素環、または

(v) C 3 ~ 1 0 の単環もしくは二環式炭素環で、もしくは 1 ~ 4 個の窒素原子、1 ~ 2 個の酸素原子および／または 1 ~ 2 個の硫黄原子を含有する 3 ~ 1 0 員の単環もしくは二環式複素環で置換された C 1 ~ 4 アルキルを表わす。）、

5 (x) OR^{11} (基中、 R^{11} は

(i) 水素原子、

(ii) C 1 ~ 4 アルキル、

(iii) C 5 ~ 6 の炭素環、

(iv) 1 ~ 2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含有する 5 または 6 員の複素環、または

10

(v) C 5 ~ 6 の炭素環もしくは 1 ~ 2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含有する 5 または 6 員の複素環で置換された C 1 ~ 4 アルキルを表わす。）、

(xi) SH、

15 (xii) $S(O)_n R^{12}$ (基中、 n は 0、1 または 2 を表わし、 R^{12} は

(i) C 1 ~ 4 アルキル、

(ii) C 5 ~ 6 の炭素環、

(iii) 1 ~ 2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含有する 5 または 6 員の複素環、または

20

(iv) C 5 ~ 6 の炭素環もしくは 1 ~ 2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含有する 5 または 6 員の複素環で置換された C 1 ~ 4 アルキルを表わす。）、

(xiii) COR^{11} 、

(xiv) $COOR^{11}$ 、

25 (xv) $CONR^9 R^{10}$ 、

(xvi) C 3 ~ 1 0 の単環もしくは二環式炭素環、

- (xvii) 1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含有する3～10員の単環もしくは二環式複素環、または
- (xviii) ハロゲン原子、 CF_3 、 OCF_3 、シアノ、ニトロ、 NR^9R^{10} 、 OR^{11} 、 $=\text{N}-\text{OR}^{11}$ 、 SH 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$ 、 COR^{11} 、 COOR^{11} 、 $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{C}3\sim10$ の単環もしくは二環式炭素環、および1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含有する3～10員の単環もしくは二環式複素環から選ばれる基1～2個で置換されている $\text{C}1\sim4$ アルキルを表わし、
- R^{13} は
- 10 (i) 水素原子、
- (ii) $\text{C}1\sim4$ アルキル、
- (iii) $\text{C}2\sim4$ アルケニル、
- (iv) $\text{C}2\sim4$ アルキニル、
- (v) $\text{C}3\sim10$ の単環もしくは二環式炭素環、
- 15 (vi) 1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含有する3～10員の単環もしくは二環式複素環、または
- (vii) $\text{C}3\sim10$ の単環もしくは二環式炭素環で、または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含有する3～10員の単環もしくは二環式複素環で置換されている $\text{C}1\sim4$ アルキルを表わし、
- 20 --- は単結合または二重結合を表わし、



- は $\text{C}1\sim4$ アルキル、 $\text{C}1\sim4$ アルコキシ、ハロゲン原子および CF_3 から選ばれる基1～3個で置換されているか、もしくは無置換の $\text{C}4\sim6$ 炭素環、または窒素原子、酸素原子または硫黄原子を少なくとも1個含有する4～6
- 25 員の複素環を表わし、

R^1 は

- (i) 1～5個の R^{14} で置換されているかもしくは無置換のC 1～8アルキル、
- (ii) 1～5個の R^{14} で置換されているかもしくは無置換のC 2～8アルケニル、
- 5 (iii) 1～5個の R^{14} で置換されているかもしくは無置換のC 2～8アルキニル、
- (iv) NR^4R^5 (基中、 R^4 および R^5 はそれぞれ独立して、
 - (i) 水素原子、
 - (ii) 1～5個の R^{17} で置換されているかもしくは無置換のC 1～15アルキル、
 - 10 (iii) 1～5個の R^{17} で置換されているかもしくは無置換のC 2～15アルケニル、
 - (iv) 1～5個の R^{17} で置換されているかもしくは無置換のC 2～15アルキニル、
 - 15 (v) 1～5個の R^{18} で置換されているかもしくは無置換のC 3～15の単環もしくは二環式炭素環、
 - (vi) 1～5個の R^{18} で置換されているかもしくは無置換の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～15員の単環もしくは二環式複素環を表わす。)、
 - 20 (v) OR^6 (基中、 R^6 は
 - (i) 水素原子、
 - (ii) C 1～10アルキル、
 - (iii) C 2～10アルケニル、
 - (iv) C 2～10アルキニル、
 - 25 (v) 1～5個の R^{18} で置換されているかもしくは無置換のC 3～15の単環もしくは二環式炭素環、

- (vi) 1～5個の R^{18} で置換されているかもしくは無置換の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含有する3～15員の単環もしくは二環式複素環、または
- (vii) ハロゲン原子、 CF_3 、 OCF_3 、シアノ、ニトロ、 NR^9R^{10} 、 OR^{11} 、 $=N-OR^{11}$ 、 SH 、 $S(O)_nR^{12}$ 、 COR^{11} 、 $COOR^{11}$ 、 $CONR^9R^{10}$ 、1～5個の R^{18} で置換されているかもしくは無置換のC3～10の単環もしくは二環式炭素環、および1～5個の R^{18} で置換されているかもしくは無置換の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含有する3～10員の単環もしくは二環式複素環から選ばれる基1～2個で置換されているC1～4アルキルを表わす。)、
- (vi) SH 、
- (vii) $S(O)_nR^7$ (基中、 n は前記と同じ意味を表わし、 R^7 は
- (i) C1～8アルキル、
- (ii) 1～5個の R^{18} で置換されているかもしくは無置換のC3～10の単環もしくは二環式炭素環、
- (iii) 1～5個の R^{18} で置換されているかもしくは無置換の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含有する3～10員の単環もしくは二環式複素環、または
- (iv) 1～5個の R^{18} で置換されているかもしくは無置換のC3～10の単環もしくは二環式炭素環で、または1～5個の R^{18} で置換されているかもしくは無置換の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含有する3～10員の単環もしくは二環式複素環で置換されたC1～4アルキルを表わす。)、
- (viii) COR^6 、
- (ix) $COOR^6$ 、

- (x) CONR^4R^5 、
- (xi) $\text{NR}^8\text{COR}^{6a}$ (基中、 R^{6a} は
- (i) 水素原子、
- (ii) C 1～10アルキル、
- 5 (iii) C 2～10アルケニル、
- (iv) C 2～10アルキニル、
- (v) ハロゲン原子、 CF_3 、 OCF_3 、シアノ、ニトロ、 NR^9R^{10} 、O
 R^{11a} 、 $=\text{N}-\text{OR}^{11}$ 、SH、 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$ 、 COR^{11} 、 COOR^{11} 、
 および $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ から選ばれる基1～2個で置換されているC 1～
 10 4アルキルを表わす。)、
- (xii) NR^8COOR^6 (基中、 R^6 は前記と同じ意味を表わし、 R^8 は
- (i) 水素原子、
- (ii) C 1～8アルキル、
- (iii) C 2～8アルケニル、
- 15 (iv) C 2～8アルキニル、
- (v) 1～5個の R^{18} で置換されているかもしくは無置換のC 3～10の
 単環もしくは二環式炭素環、
- (vi) 1～5個の R^{18} で置換されているかもしくは無置換の1～4個の
 窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含
 有する3～10員の単環もしくは二環式複素環、または
- 20 (vii) ハロゲン原子、 CF_3 、 OCF_3 、シアノ、ニトロ、 NR^9R^{10} 、O
 R^{11} 、 $=\text{N}-\text{OR}^{11}$ 、SH、 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$ 、 COR^{11} 、 COOR^{11} 、
 $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、1～5個の R^{18} で置換されているかもしくは無置換の
 C 3～10の単環もしくは二環式炭素環、および1～5個の R^{18} で置換
 25 されているかもしくは無置換の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原
 子および／または1～2個の硫黄原子を含有する3～10員の単環も

しくは二環式複素環から選ばれる基 1 ～ 2 個で置換されている C 1 ～ 4 アルキルを表わす。)、

(xiii) $\text{NR}^8\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、

(xiv) 1 ～ 5 個の R^{15} で置換されているかもしくは無置換の C 3 ～ 1 5 の単

5 環もしくは二環式炭素環、または

(xv) 1 ～ 5 個の R^{15} で置換されているかもしくは無置換の 1 ～ 4 個の窒素原子、1 ～ 2 個の酸素原子および／または 1 ～ 2 個の硫黄原子を含有する 3 ～ 1 5 員の単環もしくは二環式複素環を表わし、

R^{11a} は (i) 水素原子、(ii) C 1 ～ 4 アルキル、または (iii) C 5 ～ 6 の炭素環
10 または 1 ～ 2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含有する 5 または 6 員の複素環で置換された C 1 ～ 4 アルキルを表わし、

R^{14} は (a) ハロゲン原子、(b) CF_3 、(c) OCF_3 、(d) シアノ、(e) ニトロ、
(f) NR^4R^5 、(g) OR^6 、(h) $=\text{N}-\text{OR}^6$ 、(j) SH 、(k) $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ 、(l) COR^6 、
(m) COOR^6 、(n) CONR^4R^5 、(o) NR^8COR^6 、(p) NR^8CO
15 OR^6 、(q) $\text{NR}^8\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、(r) 1 ～ 5 個の R^{15} で置換されているかもしくは無置換の C 3 ～ 1 5 の単環もしくは二環式炭素環、または (s) 1 ～ 5 個の R^{15} で置換されているかもしくは無置換の 1 ～ 4 個の窒素原子、1 ～ 2 個の酸素原子および／または 1 ～ 2 個の硫黄原子を含有する 3 ～ 1 5 員の単環もしくは二環式複素環を表わし、

R^{15} は (a) C 1 ～ 8 アルキル、(b) C 2 ～ 8 アルケニル、(c) C 2 ～ 8 アルキ
ニル、(d) C 1 ～ 4 アルコキシ (C 1 ～ 4) アルキル、(e) ハロゲン原子、(f)
 CF_3 、(g) OCF_3 、(h) シアノ、(j) ニトロ、(k) NR^4R^5 、(l) OR^6 、(m)
 SH 、(n) $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ 、(o) COR^6 、(p) COOR^6 、(q) CONR^4R^5 、(r)
 NR^8COR^6 、(s) NR^8COOR^6 、(t) $\text{NR}^8\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、(u) 1 ～ 5 個の
25 R^{20} で置換されているかもしくは無置換の C 3 ～ 1 0 の単環もしくは二環式炭素環、(v) 1 ～ 5 個の R^{20} で置換されているかもしくは無置換の 1 ～ 4 個の

窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含有する3～10員の単環もしくは二環式複素環、(w)ハロゲン原子、 CF_3 、 OCF_3 、シアノ、ニトロ、 NR^4R^5 、 OR^6 、 $=\text{N}-\text{OR}^6$ 、 SH 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ 、 COR^6 、 COOR^6 、 CONR^4R^5 、 NR^8COR^6 、 NR^8COOR^6 、 $\text{NR}^8\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、1～5個の R^{20} で置換されているかもしくは無置換のC3～10の単環もしくは二環式炭素環、および1～5個の R^{20} で置換されているかもしくは無置換の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含有する3～10員の単環もしくは二環式複素環から選ばれる基1～2個で置換されているC1～4アルキルを表わし、

10 R^{17} は(a)ハロゲン原子、(b) CF_3 、(c) OCF_3 、(d)シアノ、(e)ニトロ、(f) NR^9R^{10} 、(g) OR^{11a} 、(h) $=\text{N}-\text{OR}^{11}$ 、(j) SH 、(k) $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$ 、(l) COR^{11} 、(m) COOR^{11} 、(n) $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、(o) $\text{NR}^8\text{COR}^{11}$ 、(p) $\text{NR}^8\text{COOR}^{11}$ 、(q) $\text{NR}^8\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、(r)1～5個の R^{18a} で置換されているかもしくは無置換のC3～15の単環もしくは二環式炭素環、または

15 (s)1～5個の R^{18a} で置換されているかもしくは無置換の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含有する3～15員の単環もしくは二環式複素環を表わし、

R^{18} は(a)C1～4アルキル、(b)C2～4アルケニル、(c)C2～4アルキニル、(d)ハロゲン原子、(e) CF_3 、(f) OCF_3 、(g)シアノ、(h)ニトロ、(j)

20 SH 、(k) $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$ 、(l) NR^9R^{10} 、(m) OR^{11} 、(n) COR^{11} 、(o) COOR^{11} 、(p) $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、(q)C5～6の炭素環、(r)1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5または6員の複素環、または(s)C5～6の炭素環または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5または6員の複素環で置換されたC1～4アルキルで置換されたC1～4アルキル表わし、

25

R^{18a} は(a)C1～4アルキル、(b)C2～4アルケニル、(c)C2～4アル

キニル、(d)ハロゲン原子、(e) CF_3 、(f) OCF_3 、(g)シアノ、(h)ニトロ、
 (j) SH 、(k) $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$ 、(l) NR^9R^{10} 、(m) OR^{11a} 、(n) COR^{11} 、(o)
 COOR^{11} 、または(p) $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ を表わし、

R^{19} はC 1～4アルキル、C 1～4アルコキシ、ハロゲン原子、 CF_3 、O
 5 CF_3 、シアノ、ニトロ、アミノ、 NH (C 1～4アルキル)、またはN (C
 1～4アルキル)₂を表わし、

R^3 は(i) 1～5個の R^{16} によって置換されているC 5～10の単環もしくは
 は二環式炭素環、または
 (ii) 1～5個の R^{16} によって置換されている1～4個の窒素原子、1～2個の
 10 酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含有する5～10員の単環も
 しくは二環式複素環を表わし、

R^{16} は、

- (a) C 1～8アルキル、
- (b) C 2～8アルケニル、
- 15 (c) C 2～8アルキニル、
- (d) ハロゲン原子、
- (e) CF_3 、
- (f) OCF_3 、
- (g) シアノ、
- 20 (h) ニトロ、
- (j) NR^9R^{10} 、
- (k) OR^{11} 、
- (l) SH 、
- (m) $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$ (ただし、フェニルチオは除く)、
- 25 (n) COR^{11} 、
- (o) COOR^{11} 、
- (p) $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、

- (q) $\text{NR}^8\text{COR}^{11}$ 、
 (r) $\text{NR}^8\text{COOR}^{11}$ 、
 (s) $\text{NR}^8\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、
 (t) C 3～10 の単環もしくは二環式炭素環、
 5 (u) 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含有する 3～10 員の単環もしくは二環式複素環、または
 (v) ハロゲン原子、 CF_3 、 OCF_3 、シアノ、ニトロ、 NR^9R^{10} 、 OR^{11} 、 $=\text{N}-\text{OR}^{11}$ 、SH、 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$ 、 COR^{11} 、 COOR^{11} 、 $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^8\text{COR}^{11}$ 、 $\text{NR}^8\text{COOR}^{11}$ 、 $\text{NR}^8\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、C 3～10 の
 10 単環もしくは二環式炭素環、および 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含有する 3～10 員の単環もしくは二環式複素環から選ばれる基 1～2 個で置換されている C 1～4 アルキルを表わす。

- ただし、(1) X および W が炭素原子、Y および Z が窒素原子、U が CR^4 、
 15 かつ R^1 が OR^6 を表わすとき、 R^3 は 1 個のハロゲンで置換されたフェニル、1 個のトリフルオロメチルで置換されたフェニル、トリフルオロメチルおよびニトロで置換されたフェニルは表わさず、(2) X、Y および Z が炭素原子であり、U および W が窒素原子の時、 R^3 は 1～5 個の R^{16} によって置換されている C 5～10 の単環もしくは二環式炭素環である。)
 20 で示される化合物、その薬学的に許容される塩またはそれらの水和物、
 (2) それらの製造方法、および
 (3) それらを含有する C R F 受容体拮抗剤に関する。

本明細書中で用いる C 1～4 アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体を意味する。

- 25 本明細書中で用いる C 1～8 アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書中で用いるC 1～15アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル基およびこれらの異性体を意味する。

- 5 本明細書中で用いるC 1～4アルコキシとは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書中で用いるC 2～4アルケニルとは、ビニル、プロペニル、ブテニル基およびこれらの異性体を意味する。

- 10 本明細書中で用いるC 2～8アルケニルとは、1～3個の二重結合を有するエチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体を意味する。例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、ヘプタジエニル、オクテニル、オクタジエニル基等が挙げられる。

- 15 本明細書中で用いるC 2～15アルケニルとは、1～3個の二重結合を有するエチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル基およびこれらの異性体を意味する。例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、ヘプタジエニル、オクテニル、オクタジエニル、ノネニル、ノナジエニル、デセニル、
20 デカジエニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル基等が挙げられる。

本明細書中で用いるC 2～4アルキニルとは、エチニル、プロピニル、ブチニルおよびこれらの異性体を意味する。

- 25 本明細書中で用いるC 2～8アルキニルとは、1～3個の三重結合を有するエチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体を意味する。例えば、エチニル、プロピニル、ブチニ

ル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘキサジエニル、ヘプチニル、ヘプタジエニル、オクチニル、オクタジエニル基等が挙げられる。

- 本明細書中で用いるC 2～15アルキニルとは、1～3個の三重結合を有するエチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、
- 5 ノニル、デシル基およびこれらの異性体を意味する。例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘキサジエニル、ヘプチニル、ヘプタジエニル、オクチニル、オクタジエニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル基等が挙げられる。

- 10 本明細書中で用いるハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素である。

- 本明細書中で用いるC 1～4アルコキシ（C 1～4）アルキルとは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびこれらの異性体基1個で置換されているメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体を
- 15 意味する。

本明細書中で用いるC 4～6炭素環には、C 4～6の炭素環アリール、またはその一部もしくは全部が飽和したものが含まれる。例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン環等が挙げられる。

- 20 本明細書中で用いるC 5～6炭素環とは、C 5～6の炭素環アリール、またはその一部もしくは全部が飽和したものが含まれる。例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン環等が挙げられる。

- 本明細書中で用いるC 3～10の単環もしくは二環式炭素環には、C 3～
- 25 10の単環もしくは二環式炭素環アリール、またはその一部もしくは全部が飽和したものが含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロ

- ペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、パーヒドロペンタレン、インダン、パーヒドロインデン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、パーヒドロアズレン環等が挙げられる。

- 本明細書中で用いる C 3～15 の単環もしくは二環式炭素環には、C 3～15 の単環もしくは二環式炭素環アリール、またはその一部もしくは全部が飽和したもの、または架橋した二環炭素環が含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、ヘプタレン、パーヒドロペンタレン、インダン、パーヒドロインデン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、パーヒドロアズレン、パーヒドロヘプタレン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン環等が挙げられる。

- 本明細書中で用いる C 5～10 の単環もしくは二環式炭素環には、C 5～10 の単環もしくは二環式炭素環アリール、またはその一部もしくは全部が飽和したものが含まれる。例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、パーヒドロペンタレン、インダン、パーヒドロインデン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、パーヒドロアズレン環等が挙げられる。

- 本明細書中で用いる窒素原子、酸素原子または硫黄原子を少なくとも 1 個含有する 4～6 員の複素環には、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を少なくとも 1 個含有する 4～6 員の複素環アリール、またはその一部もしくは全部が飽和したものが含まれる。例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピロリン、

ピロール、テトラヒドロフラン、ジヒドロフラン、フラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオフェン、チオフェン、ピペリジン、ジヒドロピリジン、ピリジン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、ピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチオピラン、チオピラン等が挙げられる。

- 5 本明細書中で用いる 1 ～ 2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含有する 5 ～ 6 員の複素環には、1 ～ 2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含有する 5 ～ 6 員の複素環アリール、またはその一部もしくは全部が飽和したものが含まれる。例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、
10 ピリダジン、フラン、ピラン、チオフェン、チアイン（チオピラン）、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピロリン、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、
15 テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチアイン、モルホリン、チオモルホリン等が挙げられる。

- 本明細書中で用いる 1 ～ 4 個の窒素原子、1 ～ 2 個の酸素原子および／または 1 ～ 2 個の硫黄原子を含有する 3 ～ 10 員の単環もしくは二環式複素環には、1 ～ 4 個の窒素原子、1 ～ 2 個の酸素原子および／または 1 ～ 2 個の
20 硫黄原子を含有する 3 ～ 10 員の単環もしくは二環式複素環アリール、またはその一部もしくは全部飽和したものが含まれる。

- 前記した 1 ～ 4 個の窒素原子、1 ～ 2 個の酸素原子および／または 1 ～ 2 個の硫黄原子を含有する 3 ～ 10 員の単環もしくは二環式複素環アリールとしては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、
25 ル、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チアイン（チオピラン）、チエ

- ピン、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール環等が挙げられる。
- 5 前記した 1 ～ 4 個の窒素原子、1 ～ 2 個の酸素原子および／または 1 ～ 2 個の硫黄原子を含有する 3 ～ 10 員の単環もしくは二環式複素環アリアル的一部もしくは全部飽和したものとしては、アジリジン、アゼチン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、
- 15 ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、
- 25 ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、オキサゾリン（ジヒドロオキサゾール）、オキサゾリジン（テトラヒドロオキサゾール）

- ル)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、オキサ
ジアゾリン(ジヒドロオキサジアゾール)、オキサジアゾリジン(テトラヒ
ドロオキサジアゾール)、チアゾリン(ジヒドロチアゾール)、チアゾリジ
ン(テトラヒドロチアゾール)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイ
5 ソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、
ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラ
ン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロ
ベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾ
チオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノ
10 ノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリ
ン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラ
ジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリ
ジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノ
キサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロ
15 キナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシ
ンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベン
ゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾー
ル、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒド
ロベンゾイミダゾール、ジオキサラン、ジオキサン、ジオキサジン、ジオキ
20 サインダン、クロマン、イソクロマン環等が挙げられる。

- 本明細書中で用いる1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/ま
たは1～2個の硫黄原子を含有する3～15員の単環もしくは二環式複素環
には、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の
硫黄原子を含有する3～15員の単環もしくは二環式複素環アリアル、また
25 はその一部もしくは全部飽和したものが含まれる。

前記した1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2

- 個の硫黄原子を含有する 3～15 員の単環もしくは二環式複素環アリアルとして、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チアイン（チオピラン）、チエ
- 5 ピン、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、
- 10 キノリン、イソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾチアジアゼピン、
- 15 ベンゾフラザン環等が挙げられる。

- 前記した 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含有する 3～15 員の単環もしくは二環式複素環アリアルの一部もしくは全部飽和したものとしては、アジリジン、アゼチン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、
- 20 ピラゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロア
- 25 ゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テ

- トラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチアイン (ジヒドロチオピラン)、テトラヒドロチアイン (テトラヒドロチオピラン)、
- 5 ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、オキサゾリン (ジヒドロオキサゾール)、オキサゾリジン (テトラヒドロオキサゾール)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、オキサジアゾリン (ジヒドロオキサジアゾール)、オキサジアゾリジン (テトラヒドロオキサジアゾール)、チアゾリン (ジヒドロチアゾール)、チアゾリジン (テトラヒドロチアゾール)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ジヒド
- 10
- 15
- 20
- 25

ロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジオキソラン、ジオキサン、ジオキサジン、ジオキサインダン、クロマン、イソクロマン環等が挙げられる。

本明細書中で用いる 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含有する 5～10 員の単環もしくは二環式複素環には、1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含有する 5～10 員の単環もしくは二環式複素環アリール、またはその一部もしくは全部飽和したものが含まれる。

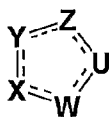
前記した 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含有する 5～10 員の単環もしくは二環式複素環アリールとしては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チアイン（チオピラン）、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール環等が挙げられる。

前記した 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含有する 5～10 員の単環もしくは二環式複素環アリールの一部もしくは全部飽和したものとしては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、トリアゾリン、トリア

- ゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、
- 5 ン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチ
- 10 オピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、オキサゾリン（ジヒドロオキサゾール）、オキサゾリジン（テトラヒドロオキサゾール）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、オキサジアゾリン（ジヒドロオキサジアゾール）、オキサジアゾリジン（テトラヒドロオキ
- 15 サジアゾール）、チアゾリン（ジヒドロチアゾール）、チアゾリジン（テトラヒドロチアゾール）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾ
- 20 チオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テ
- 25 トラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、

テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テ
 トラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾー
 ル、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒド
 ロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミ
 5 ダゾール、ジオキソラン、ジオキサン、ジオキサジン、ジオキサインダン、
 クロマン、イソクロマン環等が挙げられる。

一般式 (I) で示される本発明化合物において、



10 で表わされる環は、飽和、一部飽和、もしくは不飽和の 5 員の炭素環または
 複素環を表わす。この環中の X および Y は、X が炭素原子および Y が窒素原
 子、X が窒素原子および Y が炭素原子、または X および Y のいずれも炭素原
 子のいずれの組合せであっても良い。

具体的には、(i) X が炭素原子、Y が窒素原子であり、U および Z が炭素原
 子または窒素原子、および W が炭素原子である組合せ、

15 (ii) X が窒素原子、Y が炭素原子であり、U および Z が炭素原子または窒素原
 子、および W が炭素原子である組合せ、

(iii) X および Y が炭素原子であり、U および W が炭素原子または窒素原子で
 あり、Z が炭素原子である組合せ、

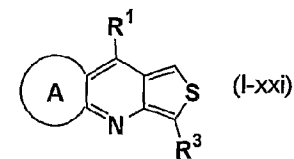
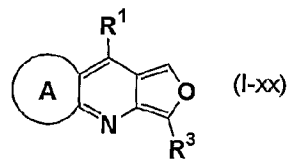
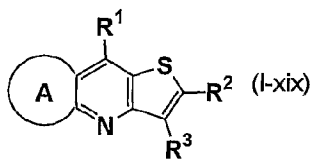
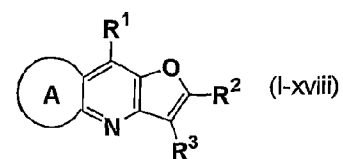
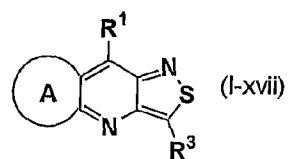
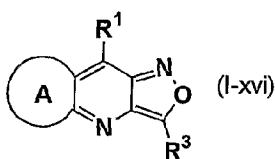
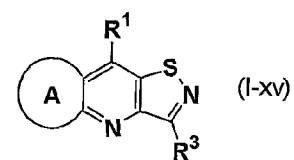
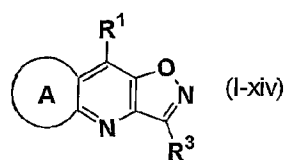
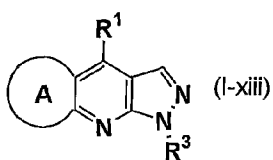
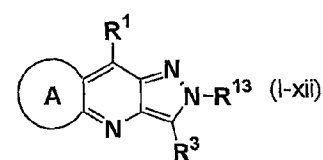
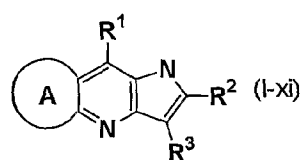
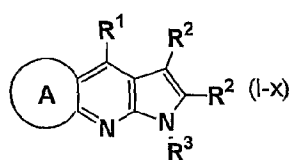
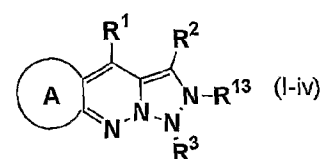
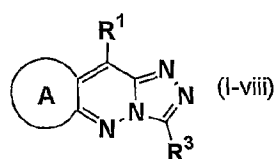
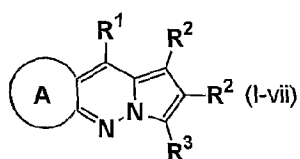
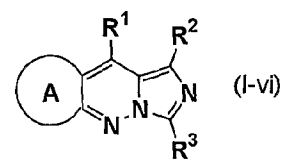
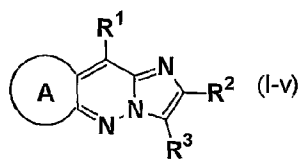
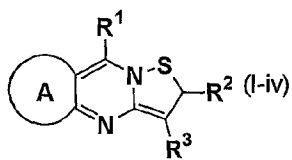
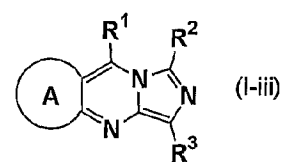
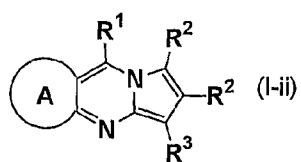
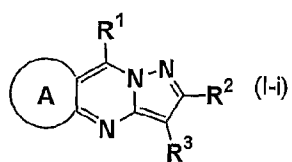
(iv) X および Y が炭素原子であり、U が窒素原子および Z が酸素原子または
 20 硫黄原子であるか、U が酸素原子または硫黄原子および Z が窒素原子であり、
 W が炭素原子である組合せ、または

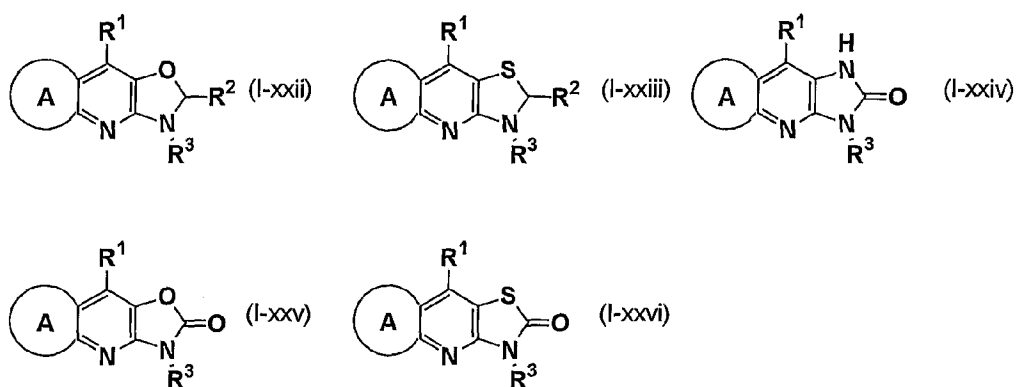
(v) X および Y が炭素原子であり、Z および W が窒素原子であり、U が C=O
 または C=S である組合せが好ましい。

より好ましくは、

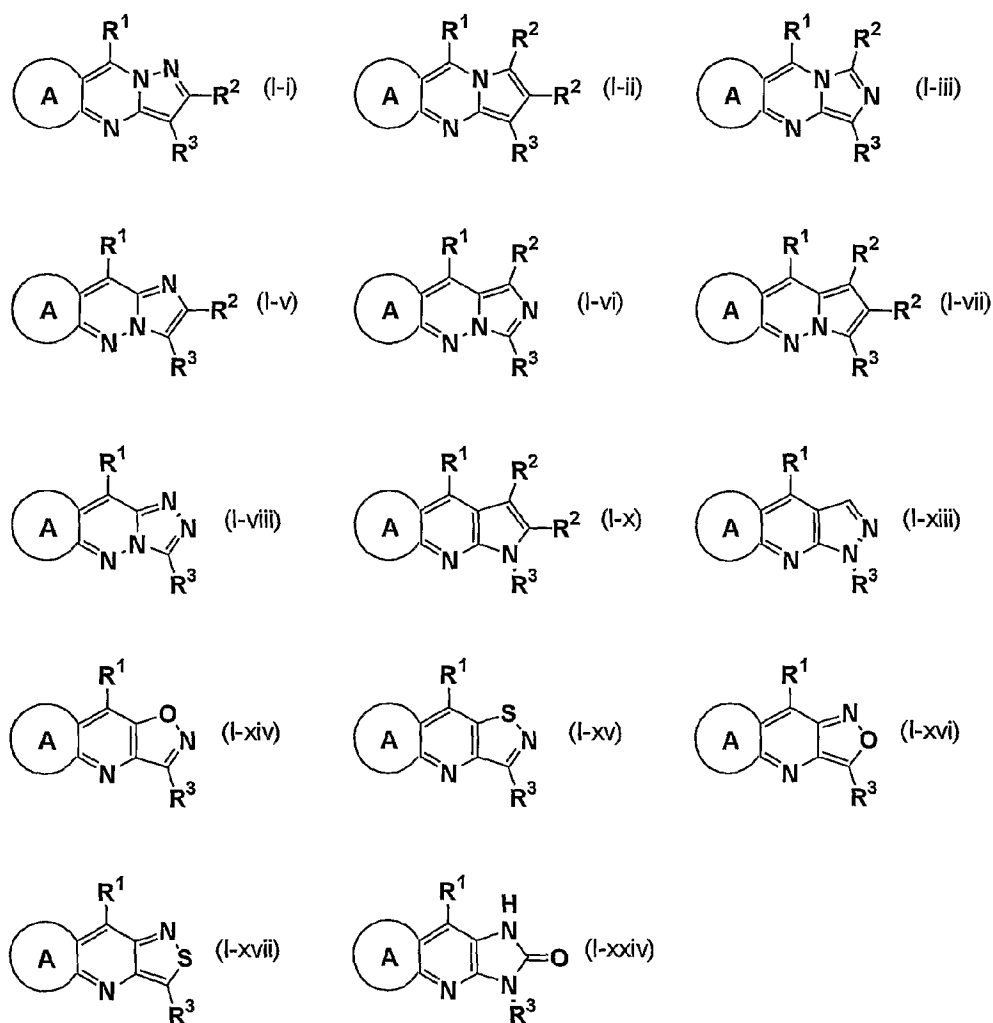
- (i-1) X、UおよびWが炭素原子、YおよびZが窒素原子である組合せ、
(i-2) X、ZおよびWが炭素原子、YおよびUが窒素原子である組合せ、
(i-3) X、Z、UおよびWが炭素原子、Yが窒素原子である組合せ、
(ii-1) X、ZおよびUが窒素原子、YおよびWが炭素原子である組合せ、
5 (ii-2) XおよびZが窒素原子、Y、UおよびWが炭素原子である組合せ、
(ii-3) XおよびUが窒素原子、Y、ZおよびWが炭素原子である組合せ、
(ii-4) Xが窒素原子、Y、Z、UおよびWが炭素原子である組合せ、
(iii-1) X、YおよびZが炭素原子、UおよびWが窒素原子である組合せ、
(iii-2) X、Y、ZおよびUが炭素原子、Wが窒素原子である組合せ、
10 (iv-1) X、YおよびWが炭素原子、Zが酸素原子、Uが窒素原子である組合せ、
(iv-1) X、YおよびWが炭素原子、Zが硫黄原子、Uが窒素原子である組合せ、
(iv-2) X、YおよびWが炭素原子、Zが窒素原子、Uが酸素原子である組合せ、
(iv-2) X、YおよびWが炭素原子、Zが窒素原子、Uが硫黄原子である組合せ、
(v-1) XおよびYが炭素原子であり、ZおよびWが窒素原子であり、UがC＝
15 Oである組合せ、
(v-2) XおよびYが炭素原子であり、ZおよびWが窒素原子であり、UがC＝
Sである組合せである。

一般式（I）で示される本発明化合物において、より具体的な化合物としては以下の一般式（I-i）～一般式（I-xxvi）で示されるものが挙げら
20 れる。





一般式 (I-i) ~ 一般式 (I-xxvi) で示される本発明化合物中、好ましい化合物としては以下の化合物が挙げられる。

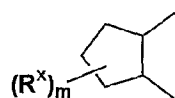


一般式 (I) で示される本発明化合物において、

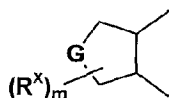


- が表わす C 4～6 炭素環または窒素原子、酸素原子または硫黄原子を少なくとも 1 個含有する 4～6 員の複素環としては、C 4～6 の炭素環アリール、
- 5 またはその一部もしくは全部が飽和したもの、または窒素原子、酸素原子または硫黄原子を少なくとも 1 個含有する 4～6 員の複素環アリール、またはその一部もしくは全部が飽和したものが挙げられる。

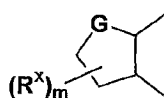
好ましい A 環としては、例えば、以下に示す環が挙げられる。



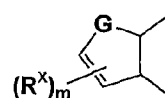
(A-1)



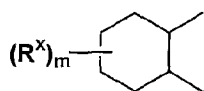
(A-2)



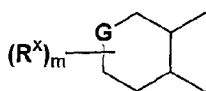
(A-3)



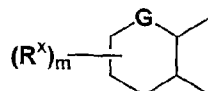
(A-4)



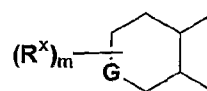
(A-5)



(A-6)



(A-7)



(A-8)

- 10 (式中、G は O、S または NH を表わし、 R^x は C 1～4 アルキル、C 1～4 アルコキシ、ハロゲン原子、または CF_3 を表わし、m は 0～3 を表わす。)

一般式 (I) で示される本発明化合物において、好ましい R^1 としては、

- (i) 1～5 個の R^{14} で置換されているかもしくは無置換の C 1～8 アルキル、
- (ii) 1～5 個の R^{14} で置換されているかもしくは無置換の C 2～8 アルケニ
- 15 ル、
- (iii) 1～5 個の R^{14} で置換されているかもしくは無置換の C 2～8 アルキニ
- ル、
- (iv) NR^4R^5 、

- (v) OR^6 、
- (vi) 1～5個の R^{15} で置換されているかもしくは無置換のC 3～15の単環もしくは二環式炭素環、または
- (vii) 1～5個の R^{15} で置換されているかもしくは無置換の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含有する3～15員の単環もしくは二環式複素環が挙げられる。

上記の好ましい R^1 基中の NR^4R^5 中、好ましい R^4 および R^5 の組合せとしては、

- (a) R^4 が(i)水素原子であり、 R^5 が(ii) 1～5個の R^{17} で置換されているかもしくは無置換のC 1～15アルキル、(iii) 1～5個の R^{17} で置換されているかもしくは無置換のC 2～15アルケニル、(iv) 1～5個の R^{17} で置換されているかもしくは無置換のC 2～15アルキニル、(v) 1～5個の R^{18} で置換されているかもしくは無置換のC 3～15の単環もしくは二環式炭素環、または(vi) 1～5個の R^{18} で置換されているかもしくは無置換の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含有する3～15員の単環もしくは二環式複素環であるか、または
- (b) R^4 が(ii) 1～5個の R^{17} で置換されているかもしくは無置換のC 1～15アルキル、(iii) 1～5個の R^{17} で置換されているかもしくは無置換のC 2～15アルケニル、(iv) 1～5個の R^{17} で置換されているかもしくは無置換のC 2～15アルキニル、または(v-1) C 3～6の単環の飽和炭素環であり、 R^5 が(ii) 1～5個の R^{17} で置換されているかもしくは無置換のC 1～15アルキル、
- (iii) 1～5個の R^{17} で置換されているかもしくは無置換のC 2～15アルケニル、
- (iv) 1～5個の R^{17} で置換されているかもしくは無置換のC 2～15アルキニル、

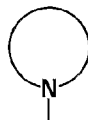
(v) 1～5個の R^{18} で置換されているかもしくは無置換のC 3～15の単環もしくは二環式炭素環、

(vi) 1～5個の R^{18} で置換されているかもしくは無置換の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含有する3～

5 15員の単環もしくは二環式複素環である組合せが挙げられる。

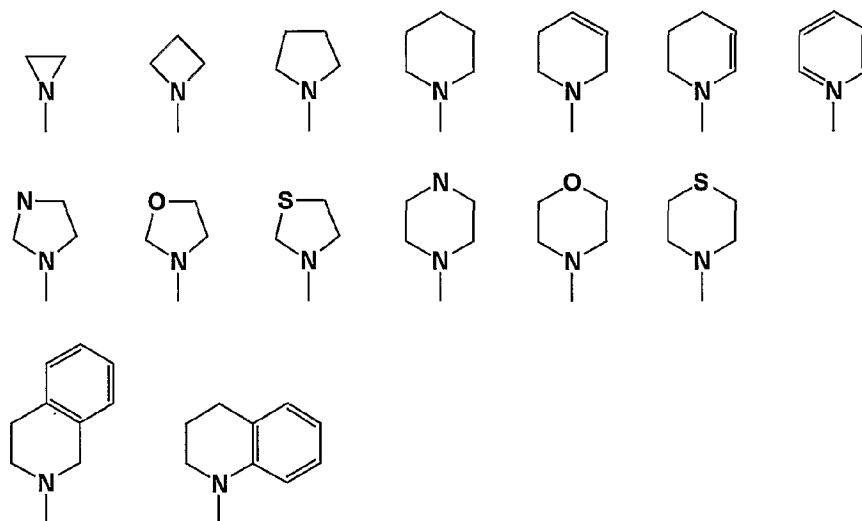
上記の好ましい R^1 基中の1～5個の R^{15} で置換されているかもしくは無置換の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含有する3～15員の単環もしくは二環式複素環において、該複素環はその環中の窒素原子を介して結合するものが好ましい。すなわち、1

10 ～5個の R^{15} で置換されているかもしくは無置換の式



で示される基（この基は、窒素原子を必ず1個含有し、さらに窒素原子、酸素原子または硫黄原子を1個含有していても良い3～15員の単環もしくは二環式複素環を表わす。）が挙げられる。具体的には、1～5個の R^{15} で置

15 換されているかもしくは無置換の下記の複素環が挙げられる。



本発明の具体的な化合物としては、後述の実施例で示す化合物、およびそれらの非毒性塩が挙げられる。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。

例えば、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基およびアルキニル基には
5 直鎖のものおよび分岐鎖のものが含まれる。さらに二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学異性体（D、L、d、l体、+、-体）、クロマトグラフィー分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、これらの任意の割合
10 の化合物、ラセミ混合物はすべて本発明に含まれる。

[塩]

一般式（I）で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する薬学的に許容される塩に変換される。薬学的に許容される塩とは、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩、酸付加物塩等が挙げられ
15 る。

塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な非毒性塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。好ましくは、アルカリ金属の塩である。

酸付加物塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加物塩として
25 塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマ

ル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

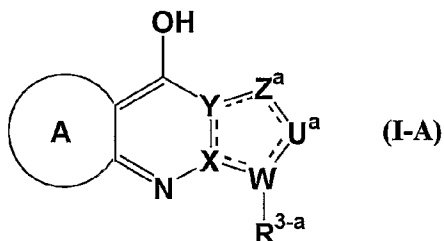
また、一般式 (I) で示される本発明化合物およびその塩は、公知の方法により水和物に変換することもできる。

[本発明化合物の製造方法]

本発明化合物は、例えば以下の方法で製造することができる。

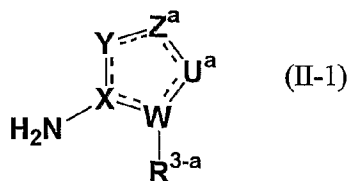
(A) 一般式 (I) 中、 R^1 がOHであり、かつ R^2 および R^3 中にOH、シアノ、 $=N-OR^{11}$ またはそれらを含む基を表わさない化合物、すなわち

10 一般式 (I-A)

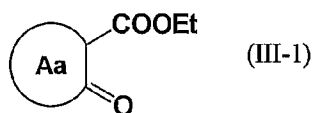


(式中、 Z^a 、 U^a および R^{3-a} はそれぞれ、Z、Uおよび R^3 と同じ意味を表わす。ただしそれらの基中にOH、シアノ、 $=N-OR^{11}$ またはそれらを含む基を表わさない。その他の記号は前記を同じ意味を表わす。)

15 れる化合物は、一般式 (II-1)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (III-1)

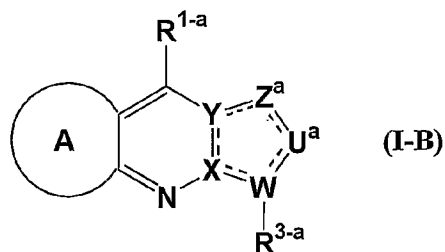


(式中、A a 環は飽和または一部飽和のC 4～6 炭素環または4～6 員複素環を表わし、E t はエチル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させるか、あるいは引き続いて酸化反応に
5 付することによって製造することができる。

上記一般式 (II) と一般式 (III) で示される化合物の反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (酢酸等) 中で、室温～還流温度で行なわれる。

酸化反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (ジフェニルエーテル等) 中、金属触媒 (パラジウム炭素、パラジウム、水酸化パラジウム、酢酸パラジウム、パラジウム黒等) を用いて、0℃～250℃で行なわれる。
10

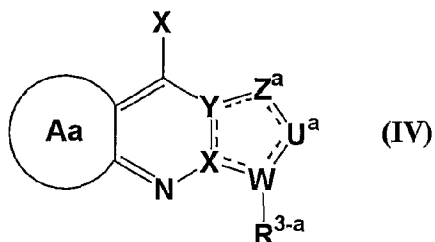
(B) 一般式 (I) 中、R¹はOHを表わさず、かつシアノ、=N-OR⁶またはそれらを含む基、およびC 3～10の単環もしくは二環式炭素環、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む3～10員の単環もしくは二環式複素環を表わさず、R²および
15 R³はOH、シアノ、=N-OR¹¹またはそれらを含む基を表わさない化合物、つまり一般式 (I-B)



(式中、R^{1-a}はR¹と同じ意味を表わす。ただしOHを表わさず、かつシアノ、=N-OR⁶またはそれらを含む基、およびC 3～10の単環もしくは
20 は二環式炭素環、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または

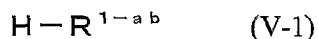
1 ～ 2 個の硫黄原子を含有する 3 ～ 10 員の単環もしくは二環式複素環は表わさない。その他の記号は前記を同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (IV)



- 5 (式中、Xはハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と、一般式 (V-1)



- (式中、 $\text{R}^{1-a,b}$ は R^1 と同じ意味を表わす。ただしOHを表わさず、かつシ
- 10 アノ、 $=\text{N}-\text{OR}^6$ またはそれらを含有する基、およびC 3 ～ 10 の単環もしくは二環式炭素環、1 ～ 4 個の窒素原子、1 ～ 2 個の酸素原子および／または1 ～ 2 個の硫黄原子を含有する 3 ～ 10 員の単環もしくは二環式複素環は表わさない。)

で示される化合物とを反応させるか、あるいは引き続いて酸化反応に付すか、

- 15 または一般式 (V-2)



- (式中、 $\text{R}^{1-a,c}$ はC 3 ～ 10 の単環もしくは二環式炭素環、1 ～ 4 個の窒素原子、1 ～ 2 個の酸素原子および／または1 ～ 2 個の硫黄原子を含有する 3 ～ 10 員の単環もしくは二環式複素環を表わす。) で示される化合物とを反
- 20 応させるか、あるいは引き続いて酸化反応に付すことによって製造すること

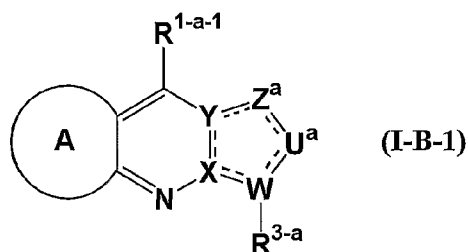
ができる。

上記一般式 (IV) と一般式 (V-1) で示される化合物の反応は公知であり、例えば、有機溶媒（イソプロピルアルコール、トルエン、エタノール、テトラヒドロフラン等）中あるいは無溶媒で、塩基（水素化ナトリウム、ナ
5 トリウムエトキシド等）の存在下または非存在下、 $0 \sim 200^{\circ}\text{C}$ で行なわれる。

上記一般式 (IV) と一般式 (V-2) で示される化合物の反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド等）中、触媒（酢酸パラジウム等）存在下、ホスフィン化合物（トリフェニルホスフ
10 イン等）を用いて、 20°C ～還流温度で行なわれる。

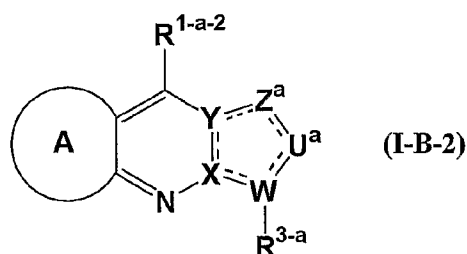
酸化反応は、前記と同様の方法で行なわれる。

また、一般式 (I-B) で示される化合物中、 R^{1-a-1} が1～2個の OR^6 または CONR^4R^5 で置換されているC1～4アルキルである化合物、つまり一般式 (I-B-1)



15

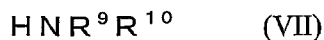
（式中、 R^{1-a-1} は、1～2個の OR^6 または CONR^4R^5 で置換されているC1～4アルキルを表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、一般式 (I-B-2)



(式中、 R^{1-a-2} は、1～2個の $COOR^6$ で置換されているC1～4アルキルを表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を還元反応に付すか、もしくは還元反応に付した後、一般式 (VI)



(式中、 R^{6-a-2} は、(i) C1～10アルキル、(ii) C2～10アルケニル、
(iii) C2～10アルキニル、(iv) 1～5個の R^{18} で置換されているかもしくは
は無置換のC3～15の単環もしくは二環式炭素環、(v) 1～5個の R^{18} で置
換されているかもしくはは無置換の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子
10 および／または1～2個の硫黄原子を含有する3～15員の単環もしくは二
環式複素環、または(vi) 1～5個の R^{18} で置換されているかもしくはは無置換
のC3～10の単環もしくは二環式炭素環、および1～5個の R^{18} で置換さ
れているかもしくはは無置換の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子およ
び／または1～2個の硫黄原子を含有する3～10員の単環もしくは二環式
15 複素環から選ばれる基1～2個で置換されているC1～4アルキルを表わ
す。)で示される化合物と反応させるか、あるいは一般式 (VII)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と反
応させることにより製造することもできる。

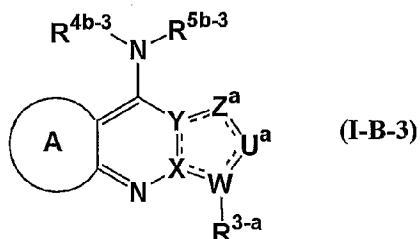
20 還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (ジエチルエーテル、塩化メチ

レン、トルエン等) 中、還元剤 (ジイソプロピルアルミニウムヒドリド等) を用いて、 $-78 \sim 50^{\circ}\text{C}$ で行なわれる。

一般式 (I-B-2) で示される化合物の還元反応後の一般式 (VI) で示される化合物との反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (ジメチルホルムアミド等) 中、塩基 (水素化ナトリウム等) を用いて、 $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ で行なわれる。

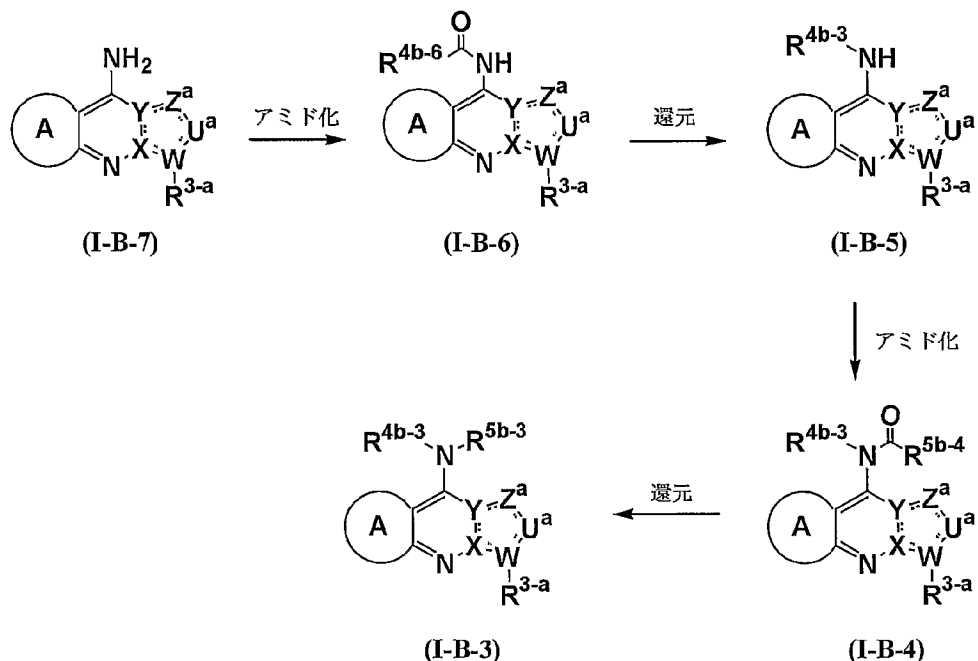
一般式 (I-B-2) で示される化合物の還元反応後の一般式 (VII) で示される化合物との反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (メタノール、エタノール、イソプロパノール等) 中、 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で行なわれる。

10 また、一般式 (I-B) 中、 R^1 が NR^4R^5 であり、 R^4 および R^5 がそれぞれ独立して、1～5個の R^{17} で置換されているかもしくは無置換の $\text{C}_{1\sim 15}$ アルキルであり、かつ R^2 および R^3 中に OH 、シアノ、 $=\text{N}-\text{OR}^{11}$ またはそれらを含む基を表わさない化合物、すなわち一般式 (I-B-3)



15 (式中、 R^{4b-3} および R^{5b-3} はそれぞれ独立して、1～5個の R^{17} で置換されているかもしくは無置換の $\text{C}_{1\sim 15}$ アルキルであり、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の反応工程式 (1) に示す方法によっても製造することができる。

反応工程式(1)

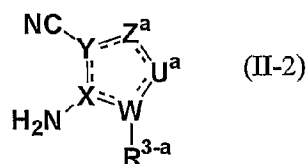


反応工程式(1)中、 R^{4b-6} は1～5個の R^{17} で置換されているかもしくは無置換のC1～14アルキルを表わし、 R^{5b-4} は1～5個の R^{17} で置換されているかもしくは無置換のC1～14アルキルを表わし、その他の記号は
5 前記と同じ意味を表わす。

アミド化は公知であり、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と $-20^{\circ}C$ ～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン（ピリジン、トリ
10 エチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンと $0\sim 40^{\circ}C$ で反応させることにより行なわれる。この反応は、不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

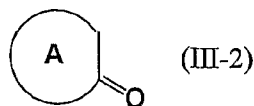
還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン等）中、還元剤（ボランジメチルスルフィド錯体、水素化リチウムアルミニウム等）を用いて、0℃～還流温度で行なわれる。

一般式（I-B-7）は、一般式（II-2）



5

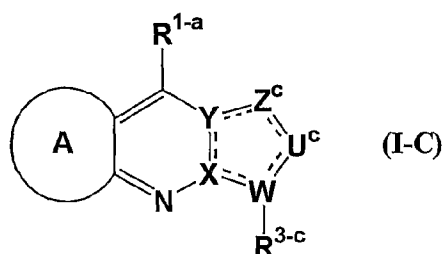
（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物と、一般式（III-2）



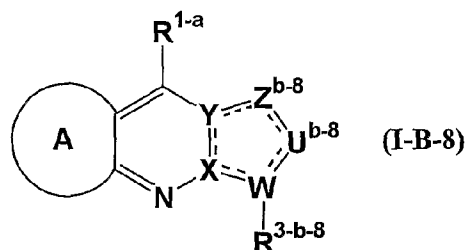
（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物を反応させるか、あるいは引き続いて酸化反応に付することによって製造することができる。

上記一般式（II-2）と一般式（III-2）で示される化合物の反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ベンゼン、トルエン等）中、酸（p-トルエンスルホン酸、またはその水和物等）を用いて、室温～還流温度で行なわれた後、有機溶媒（テトラヒドロフラン等）中、塩基（リチウムジイソプロピルアミド等）を用いて、-10～50℃で行なわれる。

（C）一般式（I）中、R²およびR³が表わす基中、少なくとも1個がOHまたはそれを含有する基を表わす化合物、つまり一般式（I-C）



(式中、 Z^c 、 U^c および R^{3-c} はそれぞれ、 Z 、 U および R^3 と同じ意味を表わすが、ただし Z^c 、 U^c および R^{3-c} が表わす基中、少なくとも1個はOHまたはそれを含有する基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(I-B)で示される化合物中、 R^2 および R^3 が表わす基のうち少なくとも1個がメトキシ基またはそれを含有する基である化合物、すなわち一般式(I-B-8)

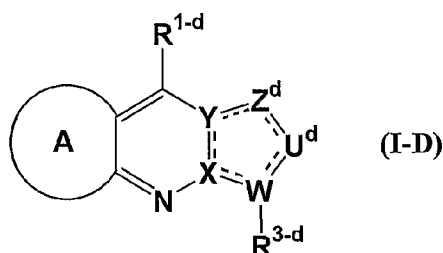


(式中、 Z^{b-8} 、 U^{b-8} および R^{3-b-8} はそれぞれ、 Z 、 U および R^3 と同じ意味を表わすが、ただし Z^{b-8} 、 U^{b-8} および R^{3-b-8} が表わす基中、少なくとも1個はメトキシ基またはそれを含有する基を有し、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を、脱メチル化反応に付すことにより製造することができる。

脱メチル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(塩化メチレン、酢酸エチル、クロロホルム等)中、ルイス酸(三臭化ホウ素等)を用いて、 -80°C ～ 80°C で行なわれる。

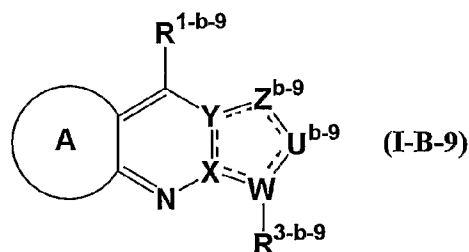
(D) 一般式(I)中、 R^1 、 R^2 および R^3 が表わす基中、少なくとも1個が $=\text{N}-\text{OR}^6$ または $=\text{N}-\text{OR}^{11}$ を含有する基を表わす化合物、つまり一般式

(I-D)



(式中、 R^{1-d} 、 Z^d 、 U^d および R^{3-d} はそれぞれ、 R^1 、 Z 、 U および R^3 と同じ意味を表わすが、ただし R^{1-d} 、 Z^d 、 U^d および R^{3-d} が表わす基中、
5 少なくとも1個は $=N-OR^6$ または $=N-OR^{11}$ を含有する基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、

(1) 一般式 (I-B) で示される化合物中、 R^1 、 R^2 および R^3 が表わす基のうち少なくとも 1 個が $-CH(O-C_{1\sim 4}アルキル)_2$ 含有する基である化合物、すなわち一般式 (I-B-9)



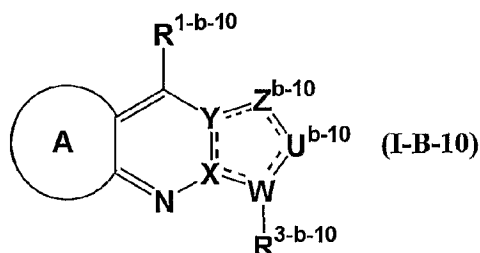
10

(式中、 R^{1-b-9} 、 Z^{b-9} 、 U^{b-9} および R^{3-b-9} は、それぞれ R^1 、 Z 、 U および R^3 と同じ意味を表わす。ただし R^{1-b-9} 、 Z^{b-9} 、 U^{b-9} および R^{3-b-9} が表わす基中、少なくとも1個は $-CH(O-C1\sim4アルキル)_2$ を含む基を表わす。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される

15 化合物を脱アセタール反応に付し、引き続いてオキシム化反応に付すか、または

(2) 一般式 (I-B) で示される化合物中、 R^{1-a} が OH を含有する基である化合物か、もしくは一般式 (I-C) で示される化合物、すなわち一般式

(I-B-10)



(式中、 R^{1-b-10} 、 Z^{b-10} 、 U^{b-10} および R^{3-b-10} は、それぞれ R^1 、 Z 、 U および R^3 と同じ意味を表わす。ただし R^{1-b-10} がOHを表わすか、もしくは Z^{b-10} 、 U^{b-10} および R^{3-b-10} が表わす基中、少なくとも1個はOHを含有する基を表わす。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を酸化反応に付し、引き続いてオキシム化反応に付することによって製造することができる。

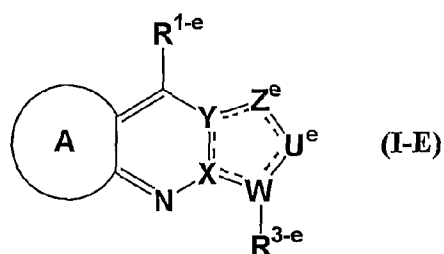
脱アセタール化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（酢酸、ジオキサン等）中、酸（塩酸、硫酸等）を用いて、 $0 \sim 100^\circ\text{C}$ で行なわれる。

酸化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（塩化メチレン等）中、または無溶媒で、塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等）存在下、ジメチルスルホキシドおよび三酸化硫黄ピリジン錯体、ジシクロヘキシルカルボジイミド、またはオキザリルクロリド等を用いて、 $0 \sim 50^\circ\text{C}$ で行なわれる。

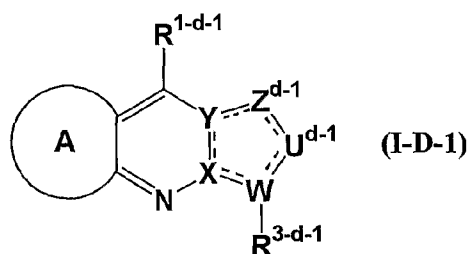
オキシム化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ピリジン等）中、 $\text{H}_2\text{N}-\text{O}-\text{R}^6$ 、または $\text{H}_2\text{N}-\text{O}-\text{R}^{11}$ を用いて、 $0 \sim 50^\circ\text{C}$ で行なわれる。

(E)一般式(I)中、 R^1 、 R^2 および R^3 が表わす基中、少なくとも1個はシアノまたはそれを含有する基を含有する基を表わす化合物、つまり一般式

(I-E)



(式中、 R^{1-e} 、 Z^e 、 U^e および R^{3-e} は、それぞれ R^1 、 Z 、 U および R^3 と同じ意味を表わすが、ただし R^{1-e} 、 Z^e 、 U^e および R^{3-e} が表わす基中、少なくとも1個はシアノまたはそれを含有する基を表わし、その他の記号は
 5 前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(I-D)で示される化合物中、 R^1 、 R^2 および R^3 が表わす基のうち少なくとも1個が $=N-OH$ を含有する基を表わす化合物、つまり一般式(I-D-1)



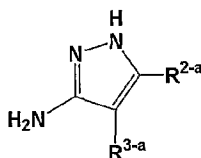
(式中、 R^{1-d-1} 、 Z^{d-1} 、 U^{d-1} および R^{3-d-1} は、それぞれ R^1 、 Z 、 U
 10 および R^3 と同じ意味を表わすが、ただし R^{1-d-1} 、 Z^{d-1} 、 U^{d-1} および R^{3-d-1} が表わす基中、少なくとも1個は $=N-OH$ を含有する基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を脱水反応に付すことにより製造することができる。

脱水反応は公知であり、例えば、有機溶媒(塩化メチレン等)中、塩基(ト
 15 リエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等)存在下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、またはクロロギ酸トリクロロメチル等を用いて、 $0 \sim 50^\circ\text{C}$ で行なわれる。

また、一般式(IV)で示される化合物は、一般式(I-A)で示される化

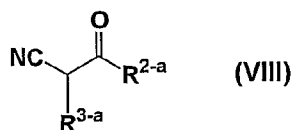
化合物をハロゲン化反応に付すことによって製造することができる。

その他の出発原料である一般式 (II)、(III)、(V)、(VI) および (VII) で示される化合物は、それ自体公知であるか、または公知の方法に従って製造することができる。例えば、一般式 (II) で示される化合物のうち、



5

(式中、 R^{2-a} は R^2 と同じ意味を表わすが、OH、シアノ、 $=N-OR^{11}$ またはそれらを含む基は表わさず、 R^{3-a} は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (VIII)



- 10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、ヒドラジンを反応させることにより製造される。また、一般式 (III) で示される化合物のうち、シクロペンタノン-2-カルボン酸エチルエステルは市販されている。また、一般式 (VI) で示される化合物のうち、1-シアノ-1-(2-メチル-4-メトキシフェニル)プロパン-2-オンは、Bioorganic
15 & Med. Chem., **8**, 181-189 (2000)に記載されている。

また、本発明中における他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるかまたは公知の方法に従って製造することができる。

- 20 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することがで

きる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

図面の簡単な説明

- 5 図1は、本発明化合物を1、3、10および30mg/kg投与したラットのオープンアームにおける滞在時間を示すグラフである。

図2は、本発明化合物を1、3、10および30mg/kg投与したラットがオープンアームに入る回数を示すグラフである。

10 [本発明化合物の薬理活性]

一般式(I)で示される本発明化合物がCRF受容体拮抗活性を有することは、以下の実験で確認された。

(1) バインディングアッセイ

[膜調製]

- 15 ヒトCRF受容体1型強制発現細胞株(親株はCHO-K1細胞)をコンフレントになるまで培養した後、スクレイパーを用いて回収した。回収した細胞をPBSで2回洗浄した後、氷冷したバインディングアッセイ緩衝液(Tris-HCl(50mM、pH7.0)、EDTA(2mM、pH8.0)、MgCl₂(10mM))で懸濁した。懸濁した細胞をダウンス型のホモジナイザー
- 20 を用いて破碎した後、10000gで遠心し、膜画分を回収した。回収した膜画分を少量のバインディングアッセイ緩衝液で再懸濁した後、濃度が1mg/mlになるようバインディングアッセイ緩衝液で希釈した。以上を膜画分としてバインディングアッセイに用いた。

[バインディングアッセイ]

- 25 ¹²⁵I-CRFを0.5nMになるようにバインディングアッセイ緩衝液で希釈し、シリコナイズした1.5mlチューブに50μL加えた。次に適当倍希釈

した被検薬、DMSO（バインディング用）、または100 μ MのCRF（非特異的用）を1 μ Lチューブに加えた。最後に50 μ Lの膜画分を加え、反応を開始させた（ 125 I-CRFの最終濃度は0.25 nM）。チューブを室温で2時間インキュベートした。反応終了後、膜画分を回収するため15000 rpm
5 で遠心した後、上清を捨て、氷冷したPBS/0.01%Triton X-100で2回洗浄した。膜結合カウントは、ガンマカウンターを用いて測定した。

特異的結合は、測定カウントから非特異的結合のカウントを引いて求めた。

その結果、本発明化合物は強い受容体結合活性（IC₅₀値<1 μ M）を有することがわかった。

10 （2）高架式十字迷路による抗不安活性

床面より50 cmの高さに、同じ長さ（50×10 cm）の2本のオープンアームと、同じ長さ（50×10 cm）の2本のクローズアーム（40 cmの壁を設置）を互いに直角に交差するように設置し、高架式十字迷路装置
15 した。

評価の30分前に種々濃度の被検薬（5 ml/kg）を経口投与したSD系雄性ラットを装置の中心部に静置し、オープンアームにおける滞在時間（秒）および各アームに入る回数を5分間計測した。実験者は評価時間中、定位置にて計測した。

20 結果を図1～2に示す。

図1および2より、本発明の実施例2（78）の化合物は、投与量3および10 mg/kgにおいて、有意な滞在時間延長および進入回数の増加が見られる。つまり、有意な抗不安作用が認められた。

[毒性]

25 本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

産業上の利用可能性

[医薬品への適用]

- 一般式 (I) で示される本発明化合物は、CRF受容体拮抗作用を有するため、CRFの分泌異常によって引き起こされる疾患、例えばストレス関連疾患を含む多様な障害または疾病に有効である。例えば、うつ病、単一エピソードうつ病、再発性うつ病、分娩後うつ病、小児虐待誘発性うつ病、不安症、不安障害（パニック障害、特定の恐怖症、高所恐怖症、社会恐怖、強迫性障害）、感情障害、双極性障害、心的外傷後ストレス（PTSD）、消化性潰瘍、下痢、便秘、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）、ストレスに伴う胃腸機能障害、神経性嘔吐、摂食異常（神経性食欲不振、過食症）、肥満症、ストレス誘発性睡眠障害、繊維筋痛性睡眠障害、ストレス誘導性免疫抑制、ストレス誘発性頭痛、ストレス誘発性熱、ストレス誘発性疼痛、手術襲撃ストレス、慢性関節リウマチ、変形性骨関節症、骨粗鬆症、乾癬、甲状腺機能障害症候群、ブドウ膜炎、喘息、不適切な抗下痢ホルモンに基づく症状、疼痛、炎症、アレルギー性疾患、頭部損傷、脊髄損傷、虚血性ニューロン損傷、分泌毒性ニューロン損傷、クッシング病、発作、痙攣、筋痙攣、てんかん虚血性疾患、パーキンソン病、ハンティングトン病、尿失禁、アルツハイマー病、アルツハイマー型老人性痴呆、多梗塞性痴呆症、筋萎縮性側索硬化症、低血糖症、心血管または心臓関連疾患（高血圧、頻脈、うつ血性心不全）、薬物またはアルコールの禁断症状等の疾患の予防および/または治療剤として有用である。

- 一般式 (I) で示される本発明化合物、その非毒性の塩、酸付加塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異

なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、
1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、
0.1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、
静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持
5 続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件によって変動するので、上
記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合
もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用
10 液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆
粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセル
が含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質は
15 そのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結
晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポ
リビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊
維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、
安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常
20 法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、
ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル
ロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆して
いてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含さ
れる。

25 経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、
シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつま

たはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

- 5 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等および
- 10 それらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。
- 15

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

- スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムの
- 20 ような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

- 25 発明を実施するための最良の形態

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれら

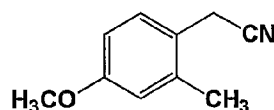
に限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されるカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

参考例 1

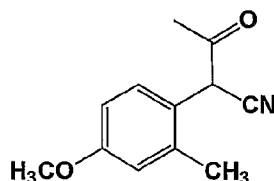
2-メチル-4-メトキシフェニルアセトニトリル



- 10 アルゴン気流下、1, 2-ジメチル-4-メトキシベンゼン (13.6 g) の四塩化炭素 (200 ml) 溶液に、N-ブロモスクシイミド (17.8 g) および 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (492 mg) の混合物を加え、6.5 時間還流した。反応混合物を氷冷し、不溶物をセライトろ過し、四塩化炭素で洗浄した。ろ液を併せて濃縮した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (1
- 15 00 ml) に溶解し、シアン化ナトリウム (9.86 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:6→1:4) で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (11.78 g) を得た。
- 20 TLC: R_f 0.20 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=9:1) ;
NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.24 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.78-6.72 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)。

参考例 2

1-シアノ-1-(2-メチル-4-メトキシフェニル)プロパン-2-オン

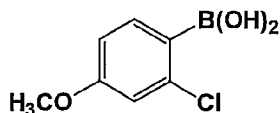


アルゴン気流下、参考例1で製造した化合物(11.7 g)の酢酸エチル(60
5 ml)溶液に、金属ナトリウム(2.3 g)を数回に分けて加え、50℃で2時間
間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル(40 ml)を加え、2.5時間還流し、さ
らに室温で一晩攪拌した。析出物をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、得
られた結晶を水(300 ml)に溶解した。2 N塩酸でpH 4とし、酢酸エ
チルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、以下の
10 物性値を有する標題化合物(12.06 g)を得た。

TLC: R_f 0.45 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)。

参考例3

2-クロロ-4-メトキシボロン酸



15

3-クロロ-4-ブロモアニソール(2.14 g)の無水テトラヒドロフラン(1
0 ml)溶液を-78℃に冷却し、1.56Mのn-ブチルリチウム/ヘキサン
(6.5 ml)溶液を滴下し、30分間攪拌した。反応混合物に、ホウ酸トリイ
ソプロピル(2.3 ml)を滴下し、-78℃で2時間攪拌した。反応混合物に
20 飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和
食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた固体を

t-ブチルメチルエーテル (4 ml) で洗浄し、ろ過後、乾燥して、以下の物性値を有する標題化合物 (681 mg) を得た。

TLC: Rf 0.55 (塩化メチレン: メタノール = 19:1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.22 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.86

5 (dd, J = 8.4, 2.4Hz, 1H), 3.79 (s, 3H)。

参考例 4

4-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-メチルイソキサゾール



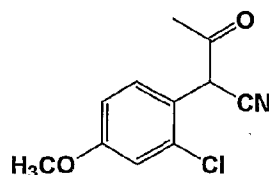
- 10 参考例 3 で製造した化合物 (644 mg)、4-ヨード-5-メチルイソキサゾール (658 mg)、および炭酸水素ナトリウム (791 mg) のジメトキシエタン (2.5ml) / 水 (2.5ml) 懸濁液に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (36 mg) を加え、80℃で16時間攪拌した。
- 反応混合物を室温に冷却し、水および酢酸エチルを加え、不溶物をろ過して
- 15 除去した。ろ液の有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 19:1 → 15:1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (637 mg) を得た。

TLC: Rf 0.44 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) ;

- 20 NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 8.29 (brs, 1H), 7.16 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.4, 2.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.41 (brs, 3H)。

参考例 5

1-シアノ-1-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)プロパン-2-オン



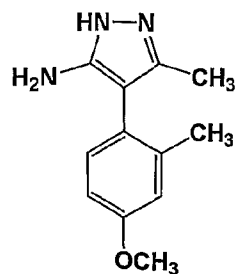
- 参考例 4 で製造した化合物 (623 mg) のメタノール (2.8 ml) 溶液に、
- 5 1.5M ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 (2.8 ml) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、ヘキサン/tert-ブチルメチルエーテル (10 ml ; 1/1) で洗浄した。水層に 4N 塩酸 (1 ml) を加えて、pH 5 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、
- 10 以下の物性値を有する標題化合物 (497 mg) を得た。

TLC : R_f 0.13 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.38 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.4, 2.4Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

15 参考例 6

5-アミノ-3-メチル-4-(2-メチル-4-メトキシフェニル)ピラゾール



参考例 2 で製造した化合物 (8.63 g) のトルエン (200 ml) 溶液に、酢

酸 (8.0m l) およびヒドラジン・1水和物 (4.5m l) を加えた。反応混合物を 5.5 時間還流し、さらに室温で一晩攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣に 6 N 塩酸を加え、酢酸エチル／n-ヘキサン (30m l / 30m l) で抽出した。水層を濃アンモニア水で塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して以下の物性値を有する標題化合物 (8.38 g) を得た。

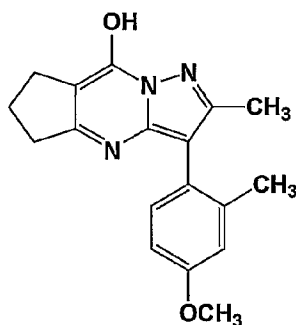
TLC : R_f 0.30 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.08 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.5Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.0, 2.5Hz, 1H), 4.10 (br s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

10

実施例 1

8-ヒドロキシ-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



15

参考例 6 で製造した化合物 (500mg) の酢酸 (3m l) 溶液に、シクロペンタノン-2-カルボン酸エチルエステル (0.40m l) を加え、3 時間還流した。反応溶液を室温に冷却後、ジエチルエーテル／n-ヘキサン (10m l ; 2 : 1) を加えた。析出した結晶をろ取し、ジエチルエーテル／n-ヘキサン (10m l ; 2 : 1) で洗浄し、乾燥して、以下の物性値を有する標題化合物 (480mg) を得た。

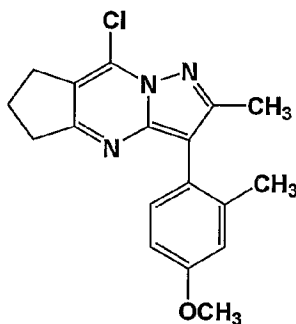
TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 11.90 (br s, 1H), 7.10 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.93 (d, J = 3.0Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.0, 3.0Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.81 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (m, 2H)。

5

参考例 7

8-クロロ-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



10

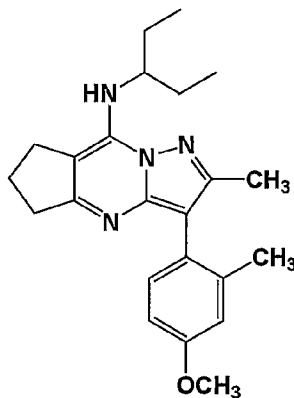
実施例 1 で製造した化合物 (400mg) のトルエン (4ml) 懸濁液に、オキシ塩化リン (0.60ml) およびジエチルアニリン (0.25ml) を加え、1 時間還流した。反応溶液を冷却後、冷却した炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、10 分間攪拌し、過剰のオキシ塩化リンを分解した。反応溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3 → 1 : 2) で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (411mg) を得た。

TLC : Rf 0.52 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 20 NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.15 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.5Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.5, 2.5Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.09-3.00 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (m, 2H),

2.15 (s, 3H)。

実施例 2

8- (3-ペンチルアミノ) -2-メチル-3- (2-メチル-4-メトキシフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン



参考例 7 で製造した化合物 (150 mg)、および 3-ペンチルアミン (0.6 ml) の混合物を 140 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を冷却後、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (169 mg) を得た。

TLC : R_f 0.57 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.15 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.85 (d, J = 3.0Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.5, 3.0Hz, 1H), 6.21 (d, J = 10.5Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.08 (t, J = 7.0Hz, 2H), 2.89 (t, J = 8.0Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.69 (m 4H), 1.02 (m, 6H)。

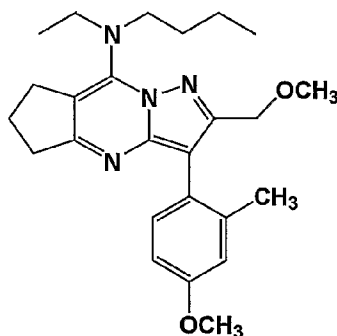
実施例 2 (1) ~ 2 (365)

1, 2-ジメチル-4-メトキシベンゼンの代わりに、相当する化合物を

- 用いて、参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 6 → 実施例 1（シクロペンタノン-2-カルボン酸エチルエステルの代わりに、相当する化合物を用いる。） → 参考例 7 → 実施例 2（3-ペンチルアミンの代わりに、相当する化合物を用いる。）と同様の操作をするか、あるいは参考例 5 で製造した化合物またはこれに相当する化合物を用いて、参考例 6 → 実施例 1 → 参考例 7 → 実施例 2 と同様の操作をするか、またそれらに続いて公知の塩にする操作を行うことによって、以下の化合物を得た。

実施例 2 (1)

- 10 8-(N-エチル-N-n-ブチルアミノ)-2-メトキシメチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

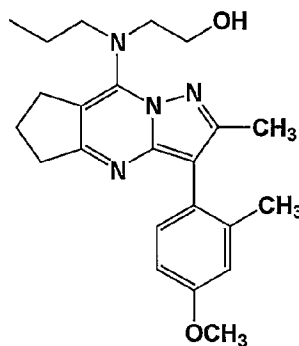


TLC: Rf 0.43 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

- 15 NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.22 (d, J=8.7Hz, 1 H), 6.84 (d, J=2.7Hz, 1 H), 6.77 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1 H), 4.49 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.67 (q, J=7.2Hz, 2 H), 3.61 (t, J=7.2Hz, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 2.97 (t, J=7.2Hz, 2 H), 2.91 (t, J=7.8Hz, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.13 (m, 2 H), 1.55 (m, 2 H), 1.35 (m, 2 H), 1.17 (t, J=7.2Hz, 3 H), 0.89 (t, J=7.2Hz, 3 H)。

実施例 2 (2)

8 - (N-プロピル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ) - 2-メチル
 - 3 - (2-メチル-4-メトキシフェニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-
 シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン



5

TLC : R_f 0.80 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

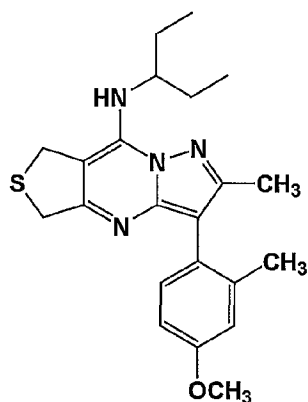
NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.14 (d, J = 8.4Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 2.7Hz, 1 H),
 6.79 (dd, J = 8.4, 2.7Hz, 1 H), 3.90 (t, J = 4.8Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.64 (m, 2 H),
 3.43 (m, 2 H), 2.98 (t, J = 7.2Hz, 2 H), 2.92 (t, J = 7.8Hz, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.17 (s,
 3 H), 2.15 (m, 2 H), 1.58 (m, 2 H), 0.95 (t, J = 7.2Hz, 3 H)。

10

実施例 2 (3)

8 - (3-ペンチルアミノ) - 2-メチル - 3 - (2-メチル-4-メトキシ
 フェニル) - 5, 7-ジヒドロ-チエノ [3, 4-d] ピラゾロ [1, 5
 - a] ピリミジン

15

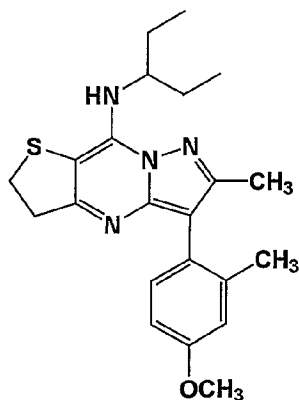


TLC : R f 0.51 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.15 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.5Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.5, 2.5Hz, 1H), 6.44 (d, J = 10.0Hz, 1H), 4.32 (br s, 2H), 4.14 (br s, 2H),
 5 3.82 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.84-1.57 (m 4H), 1.03 (t, J = 7.0Hz, 6H)。

実施例 2 (4)

9 - (3-ペンチルアミノ) - 6-メチル - 5 - (2-メチル - 4-メトキシフェニル) - 2, 3-ジヒドロ - チエノ [3, 2-d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

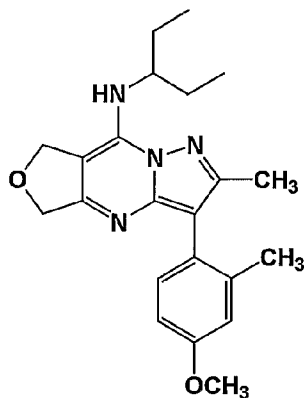


TLC : R f 0.40 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.15 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.85 (d, J = 3.0Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.5, 3.0Hz, 1H), 6.17 (d, J = 10.0Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.36-3.20 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.82-1.56 (m 4H), 1.03 (t, J = 7.5Hz, 6H)。

5 実施例 2 (5)

8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



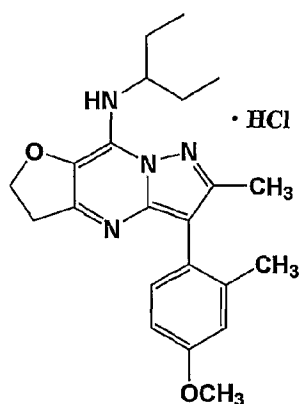
10 TLC : R_f 0.33 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.15 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.5Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.5, 2.5Hz, 1H), 6.32 (d, J = 10.0Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.90 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.84-1.56 (m 4H), 1.02 (t, J = 7.5Hz, 6H)。

15

実施例 2 (6)

9-(3-ペンチルアミノ)-6-メチル-5-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロフロ[3,2-d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

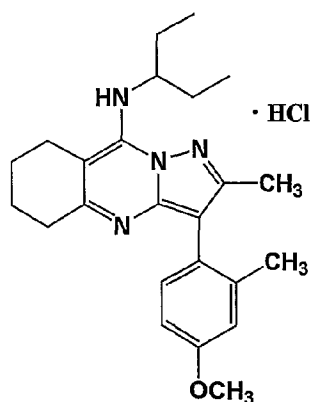


TLC : R f 0.43 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.31 (brs, 1H), 7.12 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.4, 2.7Hz, 1H), 4.76 (t, J = 9.0Hz, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (t, J = 9.0Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.90-1.70 (m, 4H), 1.04 (m, 6H)。

実施例 2 (7)

9- (3-ペンチルアミノ) -2-メチル-3- (2-メチル-4-メトキシフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロピラゾロ [3, 2-b] キナゾリン・塩酸塩



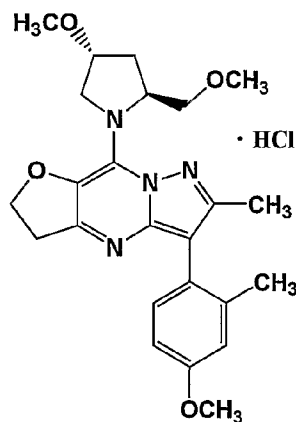
TLC : R f 0.45 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 13.04 (br s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.15 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.5Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.5, 2.5Hz, 1H), 5.65 (br s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.88-1.64(m, 8H), 0.91 (t, J = 7.5Hz, 6H)。

5

実施例 2 (8)

6-メチル-5-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-9-[(2S, 4R)-4-メトキシ-2-メトキシメチルピロリジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロフロ[3, 2-d]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン



10

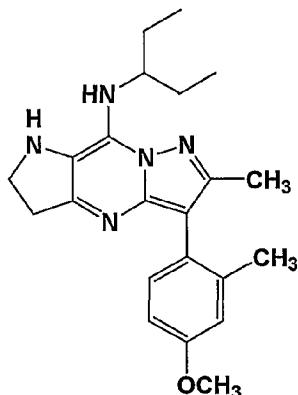
TLC : R_f 0.24 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(300MHz, DMSO-d₆) : δ 7.09 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.5, 2.4Hz, 1H), 5.07 (brs, 1H), 4.66 (dt, J = 9.0, 9.0Hz, 1H), 4.56 (dt, J = 9.0, 9.0Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 12.6, 3.6Hz, 1H), 4.05 (brs, 1H), 3.85 (d, J = 12.6Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.42 (dd, J = 10.2, 3.9Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 10.2, 5.1Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 9.0, 9.0Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.30-1.95 (m, 2H)。

15

実施例 2 (9)

9 - (3-ペンチルアミノ) - 6-メチル-5-(2-メチル-4-メトキシフェニル) - 2, 3-ジヒドロピロロ [3, 2-d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン



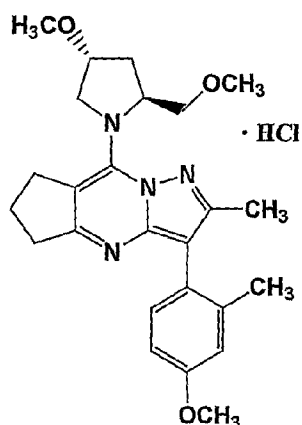
- 5 TLC : R f 0.37 (n-ヘキサシ : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.16 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 2.7, 8.4Hz, 1H), 5.86 (d, J = 10.5Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.58 (t, J = 8.1Hz, 2H), 3.06 (t, J = 8.1Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.52-1.82 (m, 4H), 1.01 (m, 6H)。

10

実施例 2 (10)

2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-8-[(2S, 4R)-4-メトキシ-2-メトキシメチルピロリジン-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

15 ン・塩酸塩

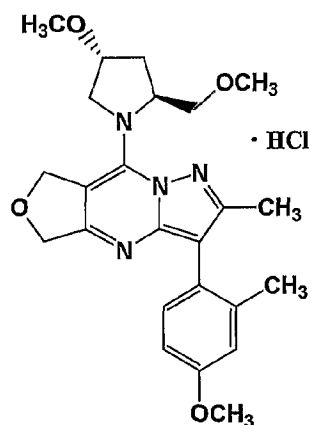


TLC : R_f 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.15 and 7.07 (d, J = 8.4Hz, two conformers, 1H),
 6.89 and 6.87 (d, J = 2.7Hz, two conformers, 1H), 6.83 and 6.80 (dd, J = 8.4, 2.7Hz,
 5 two conformers, 1H), 5.65 (brs, 1H), 4.32-4.10 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.50-3.40 (m,
 4H), 3.367 and 3.361 (s, two conformers, 3H), 3.29 and 3.28 (s, two conformers,
 3H), 3.23-2.99 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 3H), 2.245 and 2.240 (s, two
 conformers, 3H), 2.22 and 2.14 (s, two conformers, 3H)。

10 実施例2 (11)

2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-8-[(2S,
 4R)-4-メトキシ-2-メトキシメチルピロリジン-1-イル]-5,
 7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン・塩
 酸塩

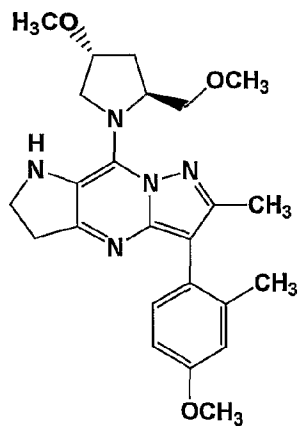


T L C : R f 0.22 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

(300MHz, DMSO-d₆) 7.10 (brs, 1H), 6.89 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.1, 2.4Hz, 1H), 5.33 (d, J = 10.8Hz, 1H), 5.25 (brs, 1H), 5.15 (d, J = 10.8Hz, 1H), 4.85
 5 (d, J = 14.4Hz, 1H), 4.75 (d, J = 14.4Hz, 1H), 4.10-3.85 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.39 (dd, J = 9.9, 4.5Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 9.9, 5.1Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.15-2.00 (m, 4H)。

実施例 2 (12)

10 6-メチル-5-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-9-[(2S, 4R)-4-メトキシ-2-メトキシメチルピロリジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロピロロ[3, 2-d]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

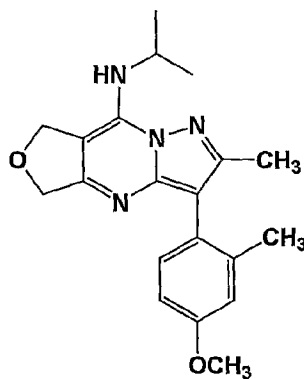


T L C : R f 0.43 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.16 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.7, 8.4Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.60 (t, J = 7.8Hz, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.48 (dd, J = 4.5, 9.6Hz, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 2.24-2.40 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (m, 1H)。

実施例 2 (13)

8-イソプロピルアミノ-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

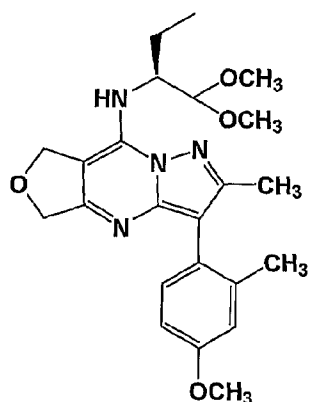


T L C : R f 0.34 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.15 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.4, 2.7Hz, 1H), 6.39 (d, J = 9.6Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.6Hz, 6H)。

実施例 2 (14)

8-[(2S)-1,1-ジメトキシブタン-2-イル]アミノ-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

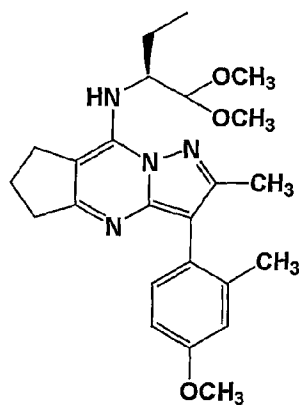


TLC : R f 0.26 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.15 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.1, 2.4Hz, 1H), 6.57 (brd, J = 11.1Hz, 1H), 5.36 (d, J = 9.9Hz, 1H), 5.26 (d, J = 9.9Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.33 (d, J = 3.9Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.04 (brs, 3H)。

実施例 2 (15)

- 10 8-[(2S)-1,1-ジメトキシブタン-2-イル]アミノ-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

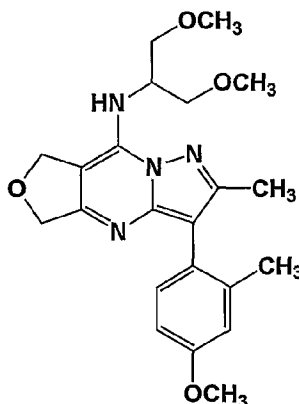


TLC : Rf 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.15 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.85 (d, J = 3.0Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.1, 3.0Hz, 1H), 6.47 (brd, J = 11.8Hz, 1H), 4.34 (brs, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.49 (s, 6H), 3.19-3.00 (m, 2H), 2.89 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.30 (s, 3H),
 5 2.18 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.04 (brs, 3H)。

実施例 2 (16)

8- (1, 3-ジメトキシプロパン-2-イル) アミノ-2-メチル-3-
 (2-メチル-4-メトキシフェニル) -5, 7-ジヒドロフロ [3, 4
 10 -d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン



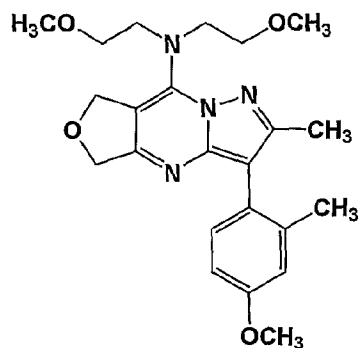
TLC : Rf 0.42 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.14 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.87 (brd, J = 8.1Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.1, 2.4Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.81
 15 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.62 (d, J = 4.8Hz, 4H), 3.42 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

実施例 2 (17)

8-ビス (2-メトキシエチル) アミノ-2-メチル-3- (2-メチル-
 4-メトキシフェニル) -5, 7-ジヒドロフロ [3, 4-d] ピラゾロ

[1, 5-a] ピリミジン



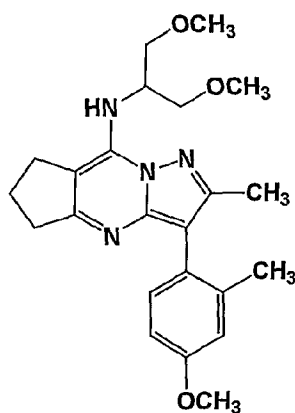
TLC : R f 0.24 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.15 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.79

5 (dd, J = 8.1, 2.7Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.88 (t, J = 6.0Hz, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.55 (t, J = 6.0Hz, 4H), 3.30 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

実施例 2 (18)

8- (1, 3-ジメトキシプロパン-2-イル) アミノ-2-メチル-3-
10 (2-メチル-4-メトキシフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロ
ペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン



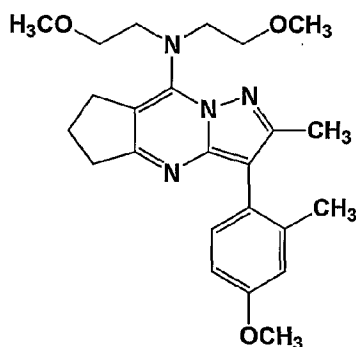
TLC : R f 0.53 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.01 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.64

(dd, $J = 8.4, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.60 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.50 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 4H), 3.30 (s, 6H), 2.99 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.76 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (m, 2H)。

5 実施例 2 (19)

8-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



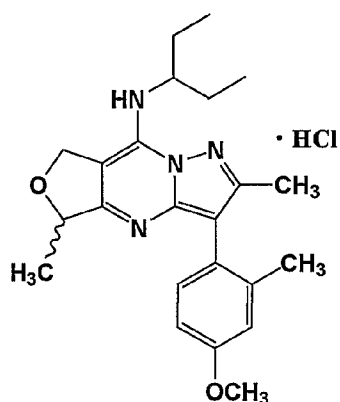
10 TLC : R_f 0.41 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.15 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.4, 2.7\text{Hz}$, 1H), 3.88 (t, $J = 5.7\text{Hz}$, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.52 (t, $J = 5.7\text{Hz}$, 4H), 3.30 (s, 6H), 3.00 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.91 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (m, 2H)。

15

実施例 2 (20)

(5R S)-8-(3-ペンチルアミノ)-2,5-ジメチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン・塩酸塩

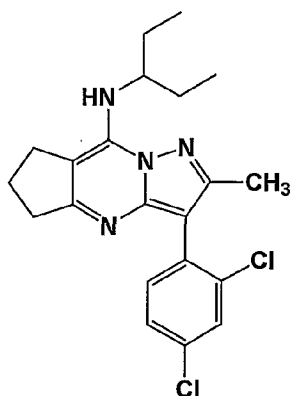


T L C : R f 0.44 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 8.71 (br s, 1H), 7.15 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.5Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.5, 2.5Hz, 1H), 5.70 (br s, 1H), 5.25 (dd, J = 10.0, 2.0Hz, 1H), 5.17 (d, J = 10.0Hz, 1H), 5.11 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.83-1.57 (m 4H), 1.41 (d, J = 5.5Hz, 3H), 0.93-0.83 (m, 6H)。

実施例 2 (21)

8- (3-ペンチルアミノ) -2-メチル-3- (2, 4-ジクロロフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン



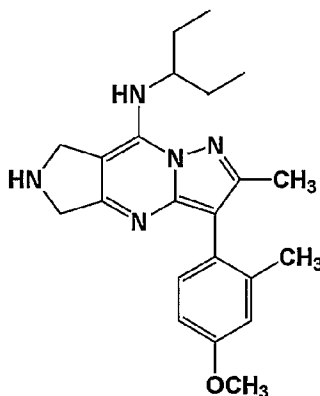
T L C : R f 0.50 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.50 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.5, 2.0Hz, 1H), 6.23 (d, J = 10.5Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.09 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.82-1.55 (m 4H), 1.01 (t, J = 7.5Hz, 6H)。

5

実施例 2 (22)

8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-5,7-ジヒドロ-ピロロ[3,4-d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



10

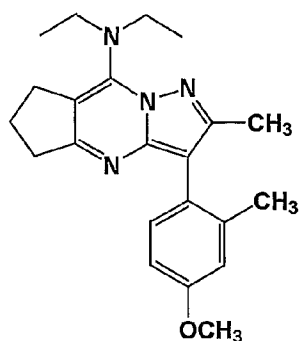
TLC : Rf 0.48 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.16 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.7, 8.1Hz, 1H), 6.29 (d, J = 10.2Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.55-1.84 (m, 4H), 1.02 (m, 6H)。

15

実施例 2 (23)

8-ジエチルアミノ-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

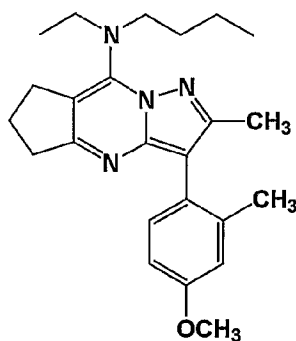


TLC : R f 0.67 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.16 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.4, 2.7Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (q, J = 7.2Hz, 4H), 2.99 (t, J = 7.5Hz, 2H),
 5 2.91 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.2Hz, 6H)。

実施例 2 (24)

8 - (N-エチル-N-n-ブチルアミノ) - 2-メチル-3-(2, 4-ジクロロフェニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾ
 10 ロ[1, 5-a]ピリミジン



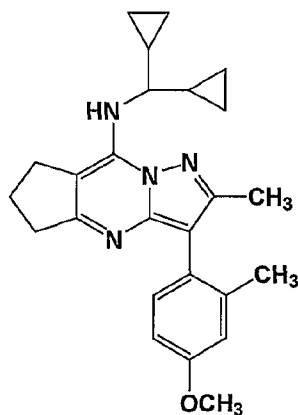
TLC : R f 0.78 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.17 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.0Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.4, 3.0Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.70-3.56 (m, 4H), 2.97 (t, J = 6.9Hz, 2H),
 15

2.91 (t, J = 7.7Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.2Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

実施例 2 (25)

- 5 8-ジシクロプロピルメチルアミノ-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

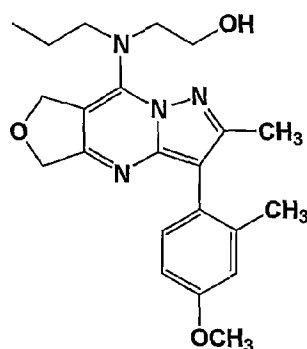


TLC : R_f 0.40 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

- 10 NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.15 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.1, 2.7Hz, 1H), 6.36 (d, J = 10.2Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.01 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.87 (t, J = 8.1Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.20-1.08 (m, 2H), 0.66-0.32 (m, 8H)。

15 実施例 2 (26)

8-(N-プロピル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン・塩酸塩

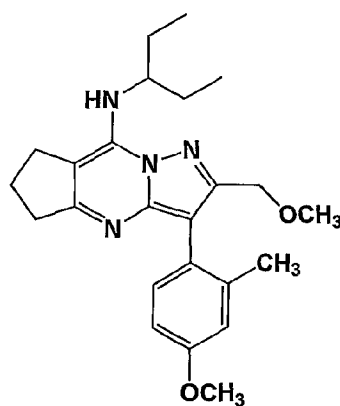


TLC : Rf 0.26 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.14 (d, J = 8.4Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 2.7Hz, 1 H),
6.80 (dd, J = 8.4, 2.7Hz, 1 H), 6.54 (brs, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 4.89 (s, 2 H), 3.96 (brt, J
5 = 4.8Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.80 (m, 2 H), 3.29 (t, J = 7.5Hz, 2 H), 2.33 (s, 3 H),
2.17 (s, 3 H), 1.63 (m, 2 H), 1.00 (t, J = 7.5Hz, 3 H)。

実施例 2 (27)

8 - (3-ペンチルアミノ) - 2-メトキシメチル - 3 - (2-メチル - 4
10 -メトキシフェニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピラ
ゾロ [1, 5-a] ピリミジン



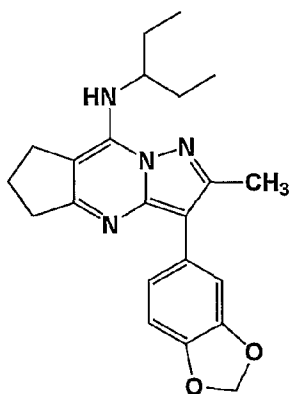
TLC : Rf 0.27 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.19 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.5Hz, 1H), 6.78

(dd, $J = 8.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.32 (d, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 4.54-4.40 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.10 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.91 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.80-1.53 (m, 4H), 1.08-0.94 (m, 6H)。

5 実施例 2 (28)

8- (3-ペンチルアミノ) -2-メチル-3- (1, 3-ジオキサインデン-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

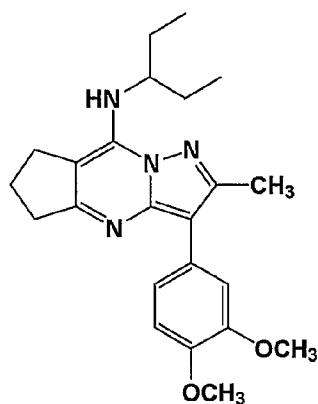


- 10 TLC : R_f 0.61 (n-ヘキササン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;
 NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.22 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J = 1.5, 8.1\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 6.20 (br d, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.08 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 2.94 (t, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.51-1.80 (m, 4H), 1.00 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 6H)。

15

実施例 2 (29)

8- (3-ペンチルアミノ) -2-メチル-3- (3, 4-ジメトキシフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

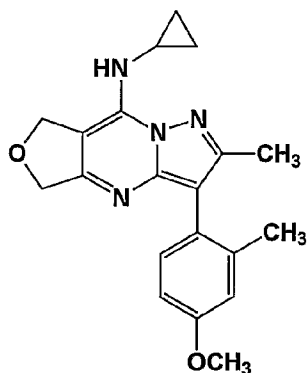


TLC : Rf 0.56 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.29 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 2.1, 8.1Hz, 1H),
6.96 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.20 (br d, J = 10.5Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.80
5 (m, 1H), 3.09 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.94 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.16 (m, 2H),
1.53-1.81 (m, 4H), 1.00 (t, J = 7.2Hz, 6H)。

実施例 2 (30)

8-シクロプロピルアミノ-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシ
10 フェニル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピラゾロ[1,5-a]
ピリミジン



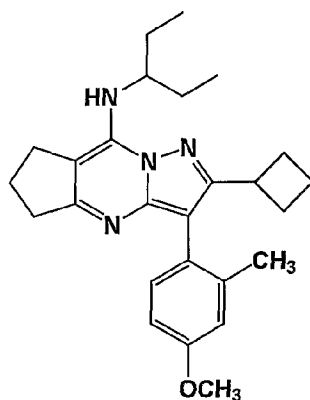
TLC : Rf 0.33 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.14 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.79

(dd, $J = 8.1, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.62 (brs, 1H), 5.54 (brs, 2H), 4.91 (brs, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 0.98-0.84 (m, 4H)。

実施例 2 (31)

- 5 8-(3-ペンチルアミノ)-2-シクロブチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

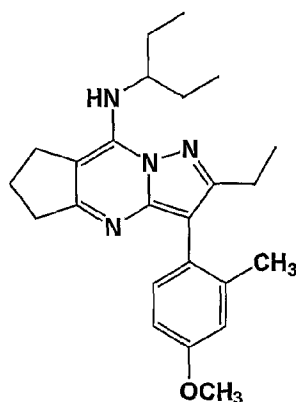


TLC: R_f 0.62 (ベンゼン:酢酸エチル=5:1) ;

- 10 NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.09 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.1, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.35 (d, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.08 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 2.88 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.28-2.06 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.01-1.58 (m, 6H), 1.05 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H), 1.02 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 3H)。

15 実施例 2 (32)

8-(3-ペンチルアミノ)-2-エチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

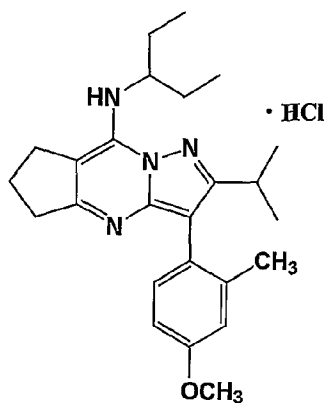


T L C : R f 0.59 (ベンゼン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.15 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.1, 2.7Hz, 1H), 6.27 (d, J = 10.5Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.08 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.81-1.52 (m, 4H), 1.16 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.04 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.8Hz, 3H)。

実施例 2 (33)

- 10 8 - (3 - ペンチルアミノ) - 2 - イソプロピル - 3 - (2 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン・塩酸塩

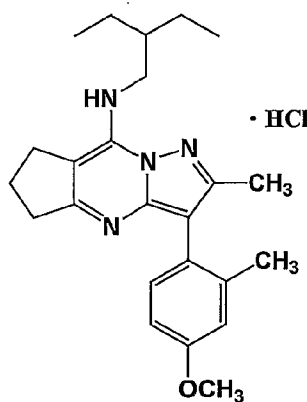


TLC : Rf 0.60 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.28 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.4, 2.4Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 3.12 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.9Hz, 3H), 1.19 (d, J = 7.2Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.06 (t, J = 7.5Hz, 3H)。

実施例 2 (34)

8 - (2-エチルブチルアミノ) - 2-メチル-3-(2-メチル-4-メ
10 トキシフェニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピラゾロ
[1, 5-a] ピリミジン・塩酸塩

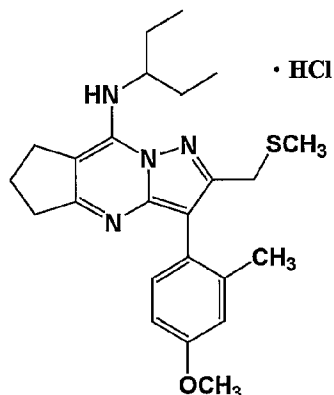


TLC : Rf 0.55 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.46 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.4, 2.4Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.49 (t, J = 7.8Hz, 2H), 3.21 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.53 (m, 4H), 1.00 (t, J = 7.5Hz, 6H)。

実施例 2 (35)

8- (3-ペンチルアミノ) - 2-メチルチオメチル-3- (2-メチル-4-メトキシフェニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペント [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン・塩酸塩



5 TLC : R f 0.31 (n-ヘキサシ : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

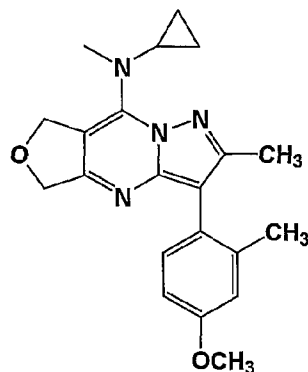
NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.31 (brd, J = 10.8Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.4, 2.4Hz, 1H), 4.00 (brs, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (d, J = 13.5Hz, 1H), 3.60 (d, J = 13.5Hz, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.14 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.95-1.65 (m, 4H), 1.07 (t, J = 7.2Hz,

10 3H), 1.05 (t, J = 7.5Hz, 3H)。

実施例 2 (36)

8- (N-メチル-N-シクロプロピルアミノ) - 2-メチル-3- (2-メチル-4-メトキシフェニル) - 5, 7-ジヒドロ-フロ [3, 4-d]

15 ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン



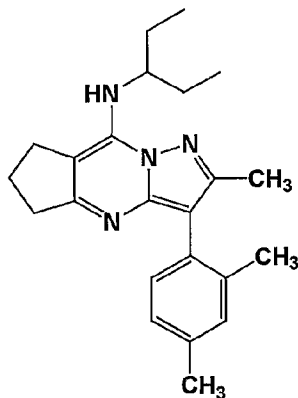
TLC : Rf 0.16 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.14 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.1, 2.7Hz, 1H), 5.47 (brs, 2H), 4.90 (brs, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.45 (s, 3H),
 5 2.80 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 0.84 (d, J = 6.0Hz, 4H)。

実施例 2 (37)

8 - (3-ペンチルアミノ) - 2-メチル - 3 - (2, 4-ジメチルフェニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a]

10 ピリミジン



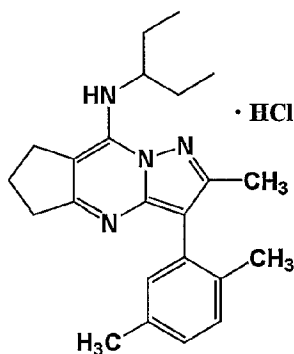
TLC : Rf 0.50 (ベンゼン : 酢酸エチル = 10 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.13 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.11 (br s, 1H), 7.03 (m, 1H),
 6.21 (d, J = 10.8Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.08 (t, J = 6.9Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.5Hz,

2H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.56-1.82 (m, 4H), 1.02 (m, 6H)。

実施例 2 (38)

- 5 8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2,5-ジメチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン・塩酸塩

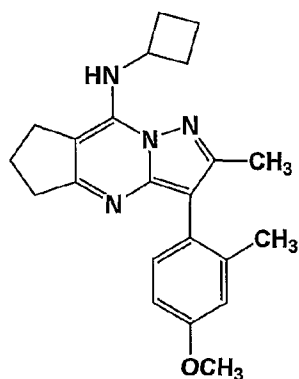


TLC: R_f 0.54 (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) ;

- 10 NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.31 (br d, J = 10.2Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.15 (br dd, J = 1.2, 7.5Hz, 1H), 7.01 (br s, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.49 (t, J = 7.5Hz, 2H), 3.14 (t, J = 6.9Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.64-1.94 (m, 4H), 1.07 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.06 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

15 実施例 2 (39)

8-シクロブチルアミノ-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

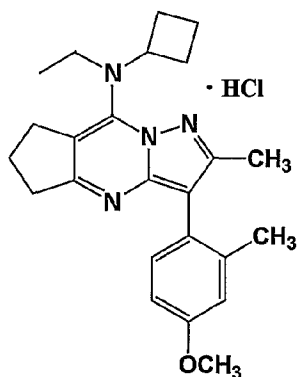


TLC : Rf 0.36 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.14 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.7, 2.7Hz, 1H), 6.50 (brd, J = 8.4Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.12 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.23-2.08 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.90-1.70 (m, 2H)。

実施例 2 (40)

8-(N-エチル-N-シクロブチルアミノ)-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン・塩酸塩



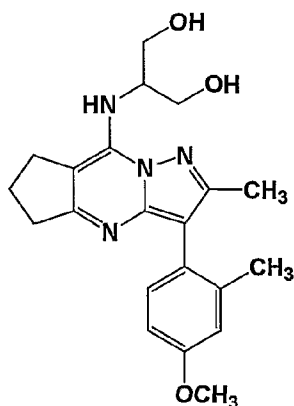
TLC : Rf 0.38 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.12 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.82

(dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.48 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 2.98 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 2.20-2.10 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.16 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H)。

5 実施例 2 (41)

8- (プロパン-1, 3-ジオール-2-イル) アミノ-2-メチル-3- (2-メチル-4-メトキシフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン



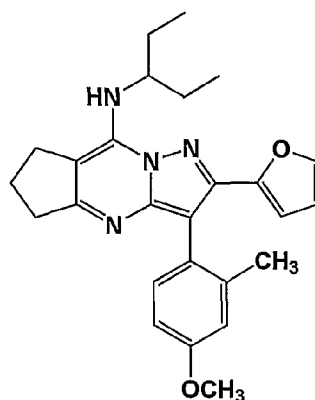
10 TLC : R_f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.17 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.1, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.98-3.83 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.05 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.87 (t, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.11 (m, 2H)。

15

実施例 2 (42)

8- (3-ペンチルアミノ) -2- (2-フリル) -3- (2-メチル-4-メトキシフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

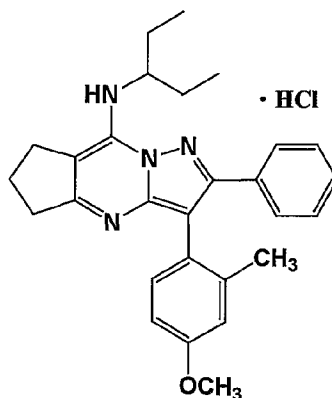


TLC : Rf 0.33 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.47 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.1, 2.7Hz, 1H), 6.38-6.30 (m, 2H), 6.05 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (m, 1H), 3.11 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.70 (m, 4H), 1.04 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

実施例 2 (43)

8 - (3-ペンチルアミノ) - 2-フェニル - 3 - (2-メチル - 4-メトキシフェニル) - 6, 7-ジヒドロ - 5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン・塩酸塩



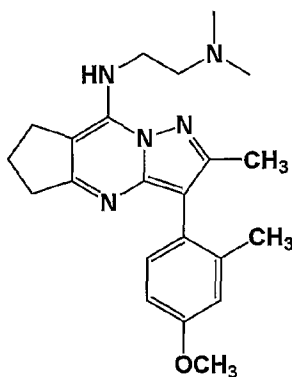
TLC : Rf 0.41 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.59-7.54 (m, 2H), 7.45-7.19 (m, 5H), 6.88-6.82 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.55 (t, J = 7.8Hz, 2H), 3.17 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.97-1.55 (m, 4H), 1.10 (t, J = 6.9Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

5

実施例 2 (44)

8 - (2 - ジメチルアミノエチル) アミノ - 2 - メチル - 3 - (2 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン



10

TLC : R_f 0.30 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

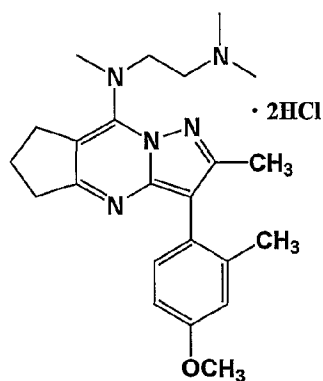
NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.15 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.4, 2.7Hz, 1H), 6.71 (t, J = 5.7Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (dt, J = 5.7, 6.3Hz, 2H), 3.19 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.63 (t, J = 6.3Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (m, 2H)。

15

実施例 2 (45)

8 - (N - メチル - N - (2 - ジメチルアミノエチル) アミノ) - 2 - メチル - 3 - (2 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン・2 塩酸塩

20

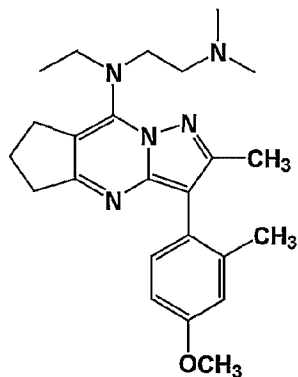


T L C : R f 0.46 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300MHz, pyridine- d_5 0.5ml + $CDCl_3$ 0.1ml) : δ 7.42 (d, J = 8.4Hz, 1H),
 7.04 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.4, 2.7Hz, 1H), 4.21 (t, J = 7.5Hz, 2H), 3.85 (t,
 5 J = 7.5Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.00 (s, 6H), 2.90 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.80
 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.90 (m, 2H)。

実施例 2 (4 6)

8 - (N - エチル - N - (2 - ジメチルアミノエチル) アミノ) - 2 - メチ
 10 ル - 3 - (2 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H
 - シクロペンタ [d] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン



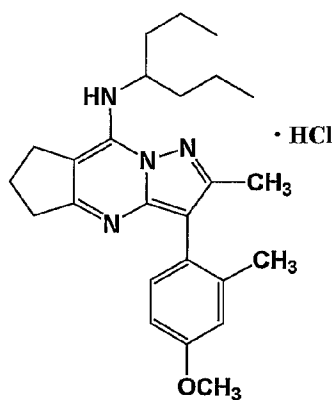
T L C : R f 0.46 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 7.15 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.78

(dd, $J = 8.4, 2.7\text{Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 3.64 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.99 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 2.90 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 2.56 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.17 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H)。

5 実施例 2 (47)

8-(4-ヘプチルアミノ)-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン・塩酸塩

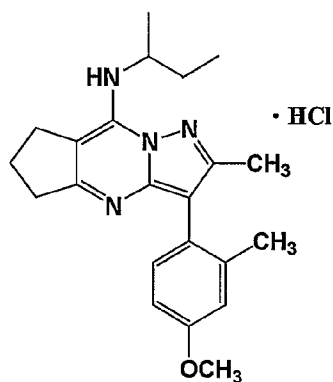


- 10 TLC: R_f 0.50 (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) ;
 NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.27 (brd, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.4, 2.7\text{Hz}$, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.49 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 3.11 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 2.32-2.20 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.82-1.60 (m, 4H), 1.60-1.36 (m, 4H), 0.99 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 0.98 (t, $J =$
 15 7.2Hz, 3H)。

実施例 2 (48)

8-(2-ブチルアミノ)-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,

5-a] ピリミジン・塩酸塩

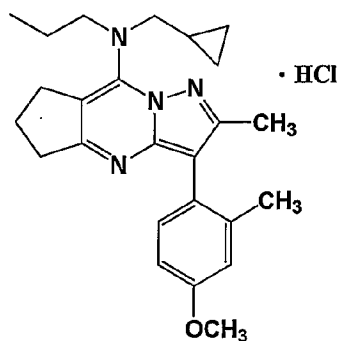


TLC: R_f 0.40 (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.36 (brd, J=9.9Hz, 1H), 7.12 and 7.11 (d, J=8.4Hz, two conformers, 1H), 6.88 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.81 (dd, J=8.4, 2.7Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.48 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.16 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.19 and 2.18 (s, two conformers, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.48 and 1.47 (d, J=6.6Hz, two conformers, 3H), 1.09 and 1.08 (t, J=7.2Hz, two conformers, 3H)。

10 実施例2 (49)

8-(N-プロピル-N-シクロプロピルメチルアミノ)-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン・塩酸塩



T L C : R f 0.42 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

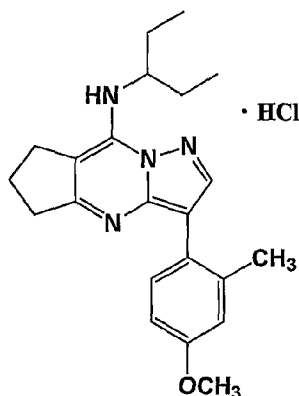
NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.13 (m, 1H), 6.88 (br s, 1H), 6.82 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.83 (br s, 3H), 3.77 (br s, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.12 (m, 1H), 0.96 (m, 3H), 0.62 (m, 2H), 0.26 (br s, 2H)。

5

実施例 2 (5 0)

8 - (3 - ペンチルアミノ) - 3 - (2 - メチル - 4 - メトキシフェニル)
- 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピ

10 リミジン・塩酸塩



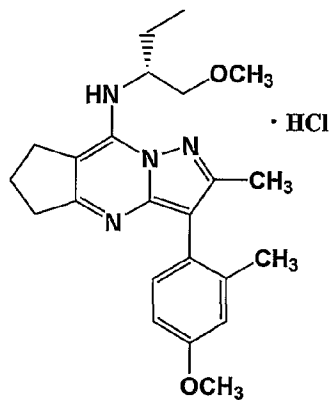
T L C : R f 0.46 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, DMSO-d₆) : δ 9.25 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.4, 8.1Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.78 (s, 3H),
15 3.15 (m, 2H), 3.02 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.60-1.88 (m, 4H), 0.89 (t, J = 7.5Hz, 6H)。

実施例 2 (5 1)

8 - [(2 R) - 1 - メトキシブタン - 2 - イル] アミノ - 2 - メチル - 3

— (2-メチル-4-メトキシフェニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン・塩酸塩



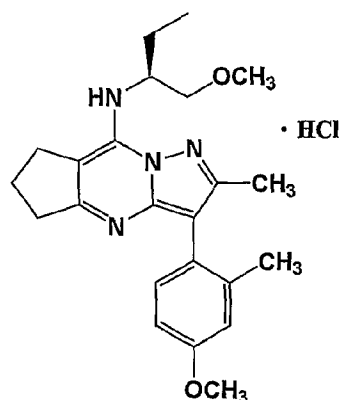
TLC : R_f 0.21 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

- 5 NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.63 (brd, J = 8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.7, 2.7Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.65-3.53 (m, 2H), 3.45 (t, J = 8.1Hz, 2H), 3.43 and 3.41 (s, two conformers, 3H), 3.26-3.01 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.96-1.58 (m, 2H), 1.08 and 1.07 (t, J = 7.5Hz, two conformers, 3H)。

10

実施例 2 (52)

8- [(2S) - 1-メトキシブタン-2-イル] アミノ-2-メチル-3- (2-メチル-4-メトキシフェニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン・塩酸塩

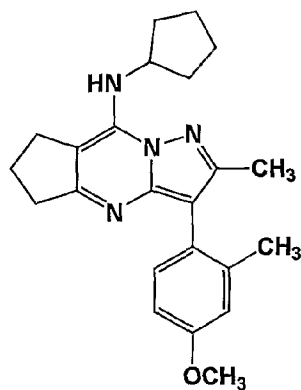


TLC : R_f 0.21 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.59 (brd, J = 10.2Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4Hz, 1H),
 6.88 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.4, 2.7Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.83 (s, 3H),
 5 3.66-3.53 (m, 2H), 3.48 (t, J = 8.1Hz, 2H), 3.44 and 3.42 (s, two conformers, 3H),
 3.26-3.02 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.98-1.69 (m, 2H),
 1.09 and 1.08 (t, J = 7.5Hz, two conformers, 3H)。

実施例 2 (53)

- 10 8-シクロペンチルアミノ-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシ
 フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,
 5-a]ピリミジン

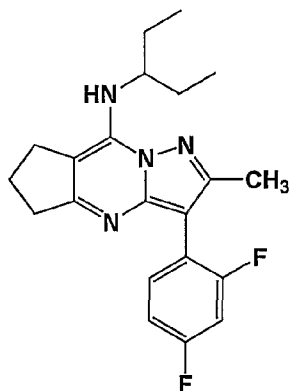


TLC : Rf 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.15 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.7, 2.7Hz, 1H), 6.34 (brd, J = 9.0Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.15 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.18-2.00 (m, 4H),
 5 1.95-1.65 (m, 6H)。

実施例 2 (54)

8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

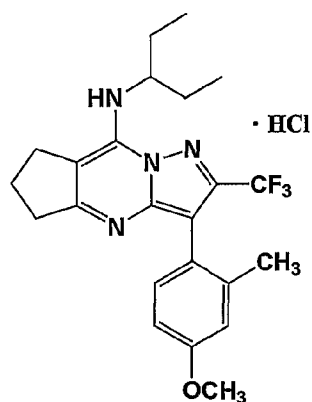


TLC : Rf 0.57 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.50 (ddd, J = 6.6, 8.4, 8.4Hz, 1H), 6.86-6.99 (m, 2H), 6.23 (d, J = 10.8Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.09 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.92 (t, J = 8.1Hz, 2H),
 15 2.39 (d, J = 1.5Hz, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.53-1.81 (m, 4H), 1.01 (t, J = 7.2Hz, 6H)。

実施例 2 (55)

8-(3-ペンチルアミノ)-2-トリフルオロメチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン・塩酸塩

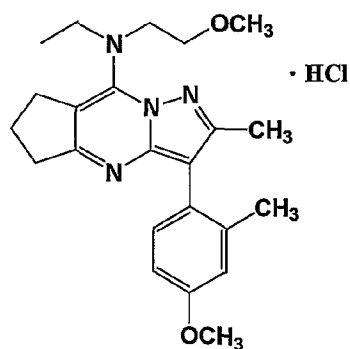


TLC : R_f 0.42 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.33 (br d, J = 10.2Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.7Hz, 1H),
6.89 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.4, 8.7Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.83 (s, 3H),
5 3.56 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.70-2.22 (m, 4H), 1.08 (m,
6H)。

実施例 2 (56)

8 - (N-エチル-N-(2-メトキシエチル) アミノ) - 2-メチル-3-
10 - (2-メチル-4-メトキシフェニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロ
ロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン・塩酸塩



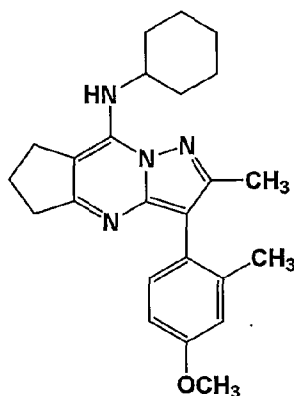
TLC : R_f 0.20 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.11 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.82

(dd, $J = 8.4, 2.7\text{Hz}$, 1H), 4.34-4.17 (m, 2H), 3.91 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.47 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.06 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.38 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H)。

5 実施例 2 (57)

8-シクロヘキシルアミノ-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

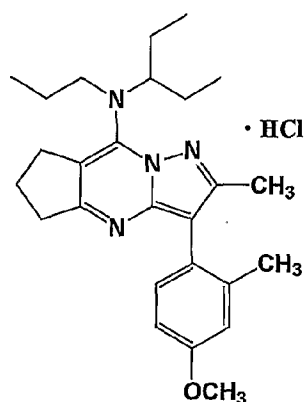


- 10 TLC : R_f 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
 NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.15 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.1, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.34 (brd, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.10 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.88 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.18-2.00 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.50-1.20 (m, 5H)。

15

実施例 2 (58)

8-(N-プロピル-N-(3-ペンチル)アミノ)-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン・塩酸塩

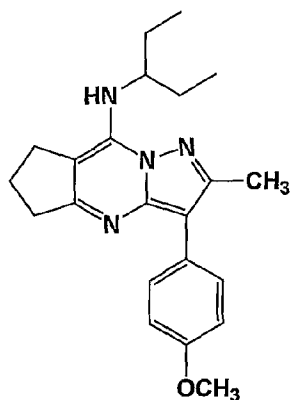


TLC : R_f 0.43 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.14 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.1, 2.7Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.38 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.97 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.00-1.70 (m, 4H), 1.42 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.5Hz, 6H), 0.90 (t, J = 7.5Hz, 3H)。

実施例 2 (59)

8 - (3-ペンチルアミノ) - 2-メチル - 3 - (4-メトキシフェニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

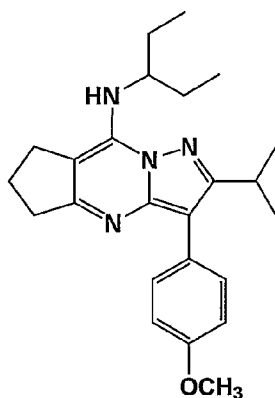


TLC : R_f 0.57 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl_3) : δ 7.60 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 6.99 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 6.10 (br d, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.08 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.94 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.53-1.82 (m, 4H), 1.00 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H)。

5 実施例 2 (60)

8-(3-ペンチルアミノ)-2-イソプロピル-3-(4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



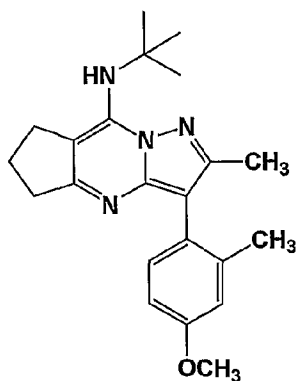
10 TLC : R_f 0.54 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl_3) : δ 7.48 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.97 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.29 (br d, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.32 (sept, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.07 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.91 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.63-1.83 (m, 4H), 1.33 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 6H), 1.01 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 6H)。

15

実施例 2 (61)

8-t-ブチルアミノ-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

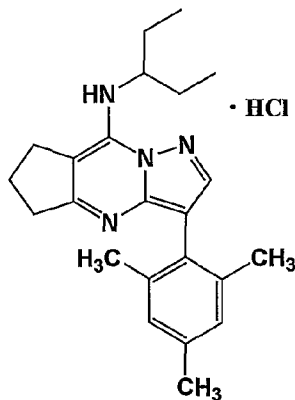


TLC : Rf 0.35 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.15 (brd, J = 8.7Hz, 1H), 6.97 (brs, 1H), 6.85 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.7, 2.7Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.15 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.57 (s, 9H)。

実施例 2 (62)

8-(3-ペンチルアミノ)-3-(2,4,6-トリメチルフェニル)-
6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリ
ミジン・塩酸塩



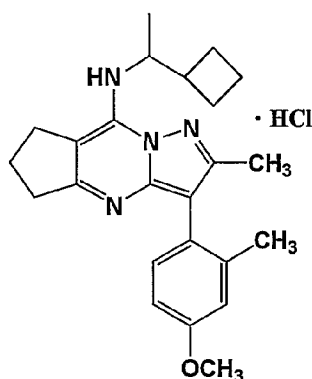
TLC : Rf 0.58 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.91 (s, 1H), 7.39 (brd, J = 10.2Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.52 (t, J = 7.8Hz, 2H), 3.17 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (m,

2H), 2.13 (s, 6H), 1.67-1.96 (m, 4H), 1.07 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 6H)。

実施例 2 (63)

8 - (1 - シクロブチルエチル) アミノ - 2 - メチル - 3 - (2 - メチル -
5 4 - メトキシフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピ
ラゾロ [1, 5-a] ピリミジン・塩酸塩

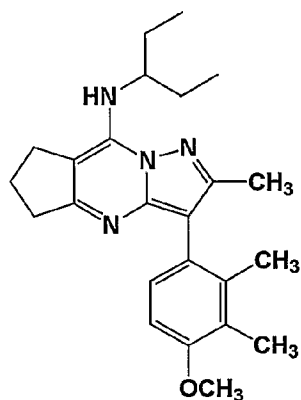


TLC : R_f 0.28 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, pyridine-d₅ 0.5ml + CDCl₃ 0.1ml) : δ 7.46 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H),
10 7.06 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.1, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 3.96
(m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.97 (ddd, $J = 14.1, 7.2, 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.86 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H),
2.50-2.36 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.05-1.65 (m, 8H), 1.15 (d, $J = 6.3\text{Hz}$,
3H)。

15 実施例 2 (64)

8 - (3 - ペンチルアミノ) - 2 - メチル - 3 - (2, 3 - ジメチル - 4 -
メトキシフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピラゾ
ロ [1, 5-a] ピリミジン

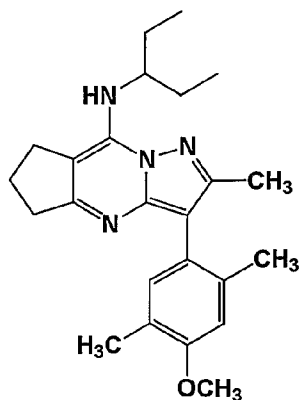


TLC : R f 0.37 (ベンゼン : 酢酸エチル = 10 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.08 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.21 (d, J = 10.8Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.08 (t, J = 6.6Hz, 2H), 2.88 (t, J = 8.1Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.56-1.82 (m, 4H), 1.03 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.01 (t, J = 6.9Hz, 3H)。

実施例 2 (65)

8 - (3 - ペンチルアミノ) - 2 - メチル - 3 - (2, 5 - ジメチル - 4 -
10 メトキシフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピラゾ
ロ [1, 5 - a] ピリミジン

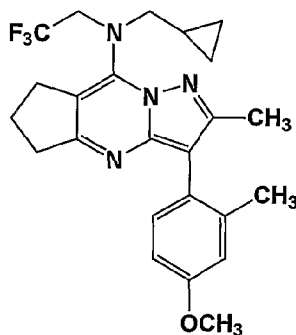


TLC : R f 0.43 (ベンゼン : 酢酸エチル = 10 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 6.99 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.20 (d, J = 10.5Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (m, 1H), 3.08 (t, J = 6.9Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.54-1.80 (m, 4H), 1.01 (m, 6H)。

5 実施例 2 (66)

8- [N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-N-シクロプロピルメチル] アミノ-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン



10

TLC : R_f 0.62 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

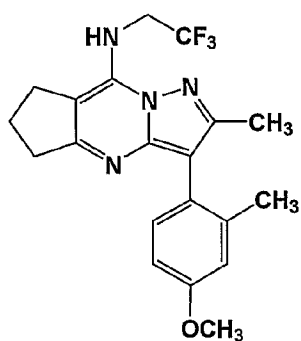
NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.17 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.1, 2.7Hz, 1H), 4.64 (q, J = 9.6Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.41 (d, J = 6.6Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.9Hz, 2H), 2.94 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.21-2.09 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.03 (m, 1H), 0.57 (m, 2H), 0.21 (m, 2H)。

15

実施例 2 (67)

8-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

20

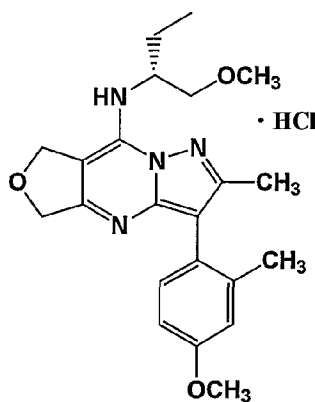


TLC : Rf 0.22 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.14 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.1, 2.7Hz, 1H), 6.75 (brt, J = 7.8Hz, 1H), 4.22 (dq, J = 7.8, 7.8Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.12 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.92 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.23-2.09 (m, 2H), 2.17 (s, 3H)。

実施例 2 (68)

8 - [(2R) - 1 - メトキシブタン - 2 - イル] アミノ - 2 - メチル - 3 -
10 - (2 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 5, 7 - ジヒドロフロ [3, 4 - d] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン・塩酸塩



TLC : Rf 0.25 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

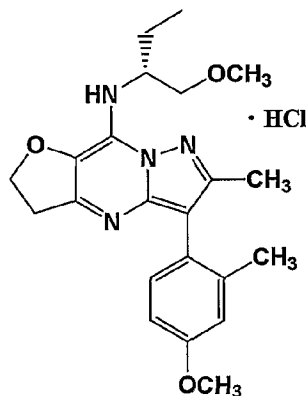
NMR(300MHz, pyridine-d₅ 0.5ml + CDCl₃ 0.1ml) : δ 7.39 (d, J = 8.1Hz, 1H),

7.37 (brd, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.1, 2.7\text{Hz}$, 1H), 5.45 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 5.35 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 4.98 (brs, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.63-3.48 (m, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.82-1.60 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H)。

5

実施例 2 (69)

8-[(2R)-1-メトキシブタン-2-イル]アミノ-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロフロ[3,2-d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン・塩酸塩



10

TLC: R_f 0.29 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

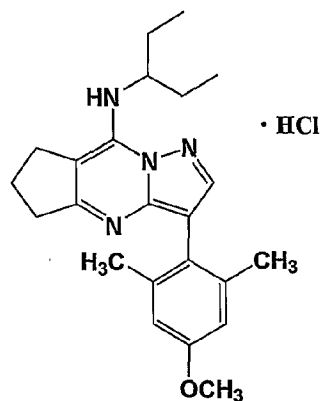
NMR(300MHz, pyridine-d₅ 0.5ml + CDCl₃ 0.1ml): δ 7.40 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.03 (brs, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.80 (brd, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.47 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.56 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.12 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.87-1.46 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H)。

15

実施例 2 (70)

8-(3-ペンチルアミノ)-3-(2,6-ジメチル-4-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]

a] ピリミジン・塩酸塩



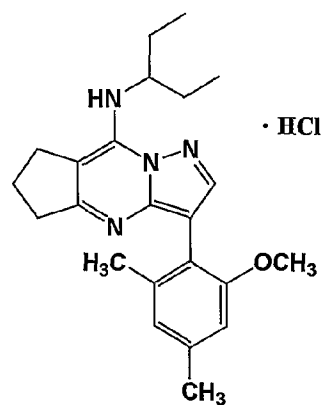
TLC : R f 0.33 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.90 (s, 1H), 7.39 (br d, J = 10.2Hz, 1H), 6.72 (s, 2H),

5 4.02 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.53 (t, J = 7.8Hz, 2H), 3.17 (t, J = 6.9Hz, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.66-1.96 (m, 4H), 1.08 (t, J = 7.2Hz, 6H)。

実施例 2 (71)

8-(3-ペンチルアミノ)-3-(4,6-ジメチル-2-メトキシフェ
 10 ニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]
 a] ピリミジン・塩酸塩



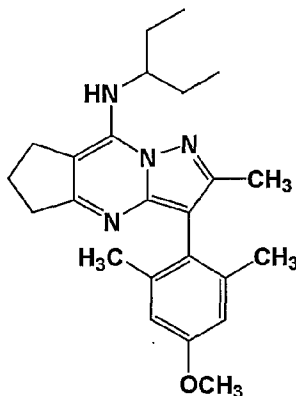
TLC : R f 0.33 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.99 (s, 1H), 7.37 (br d, J = 10.8Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.57 (t, J = 7.8Hz, 2H), 3.16 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.63- 1.92 (m, 4H), 1.06 (t, J = 7.2Hz, 6H)。

5

実施例 2 (72)

8- (3-ペンチルアミノ) -2-メチル-3- (2, 6-ジメチル-4-メトキシフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン



10

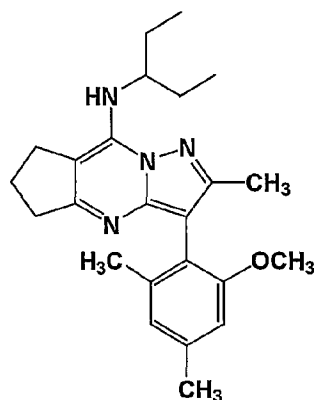
TLC: R_f 0.33 (ベンゼン: 酢酸エチル = 10:1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃): δ 6.68 (s, 2H), 6.21 (d, J = 10.5Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.09 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.55-1.83 (m, 4H), 1.03 (t, J = 7.5Hz, 6H)。

15

実施例 2 (73)

8- (3-ペンチルアミノ) -2-メチル-3- (4, 6-ジメチル-2-メトキシフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

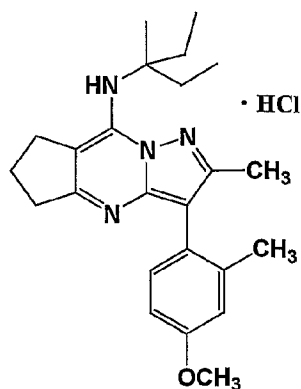


TLC : R_f 0.33 (ベンゼン : 酢酸エチル = 10 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 6.75 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.21 (d, J = 10.5Hz, 1H),
 3.80 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H),
 5 2.12 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.53-1.80 (m, 4H), 1.03 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.00 (t, J =
 7.5Hz, 3H)。

実施例 2 (74)

8 - (3 - メチルペンタン - 3 - イル) アミノ - 2 - メチル - 3 - (2 - メ
 10 チル - 4 - メトキシフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d]
 ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン・塩酸塩



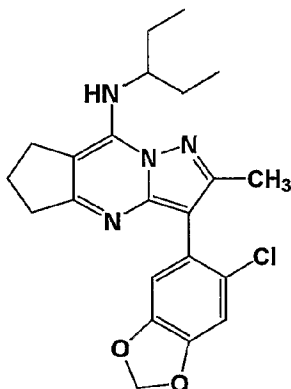
TLC : R_f 0.36 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 8.01 (brs, 1 H), 7.12 (d, J = 8.1Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 2.7Hz, 1 H), 6.82 (dd, J = 8.1, 2.7Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.52 (t, J = 7.8Hz, 2 H), 3.16 (t, J = 7.2Hz, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.24 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.00-1.85 (m, 4 H), 1.55 (s, 3 H), 1.03 (t, J = 7.5Hz, 6 H)。

5

実施例 2 (75)

8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(5-クロロ-1,3-ジオキサインダン-6-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



10

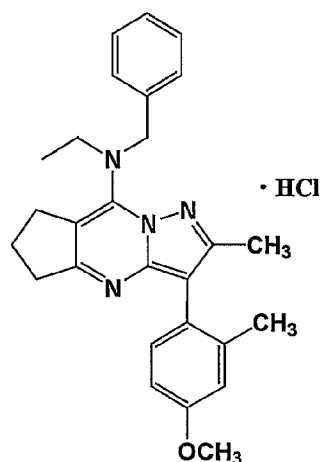
TLC : R_f 0.44 (ベンゼン : 酢酸エチル = 10 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 6.96 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.22 (br d, J = 10.5Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.08 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.53-1.81 (m, 4H), 1.01 (t, J = 7.2Hz, 6H)。

15

実施例 2 (76)

8-(N-エチル-N-ベンジルアミノ)-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン・塩酸塩

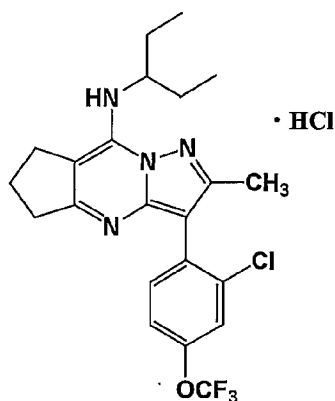


TLC : R_f 0.43 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.26-7.43 (m, 5H), 7.13 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.7, 8.4Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.87 (q, J = 6.9Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.47 (t, J = 7.2Hz, 2H), 3.03 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.39 (t, J = 6.9Hz, 3H)。

実施例 2 (77)

8 - (3-ペンチルアミノ) - 2-メチル - 3 - (2-クロロ - 4-トリフルオロメトキシフェニル) - 6, 7-ジヒドロ - 5H-シクロペンタ [d]ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン・塩酸塩

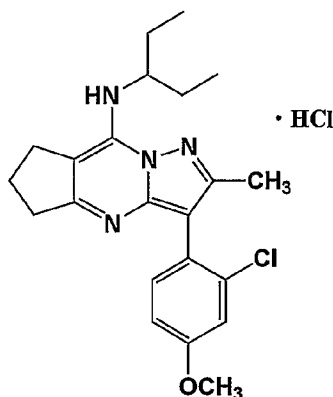


TLC : Rf 0.52 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, pyridene-d₅(0.5ml), CDCl₃(0.1ml)) : δ 7.71 (d, J = 8.4Hz, 1H),
 7.57 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.77 (d, J = 10.5Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 2.95 (t, J = 7.5Hz,
 2H), 2.85 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.64-1.48 (m, 4H), 0.92 (t, J
 5 = 7.5Hz, 6H)。

実施例 2 (78)

8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,
 10 5-a]ピリミジン・塩酸塩



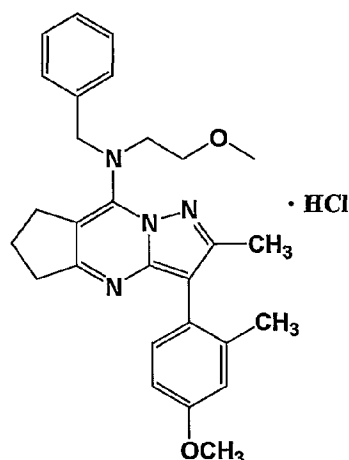
TLC : Rf 0.20 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, pyridene-d₅(0.5ml), CDCl₃(0.1ml)) : δ 7.59 (d, J = 8.4Hz, 1H),
 7.24 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.4, 2.4Hz, 1H), 6.78 (d, J = 10.5Hz, 1H), 3.74
 15 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.94 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.85 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.51 (s, 3H),
 1.96 (m, 2H), 1.64-1.48 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.5Hz, 6H)。

実施例 2 (79)

8-(N-ベンジル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)-2-メチル-

3- (2-メチル-4-メトキシフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン・塩酸塩

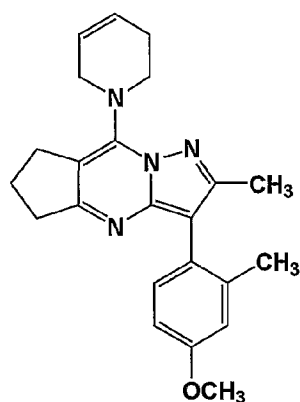


TLC : R_f 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 5 NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.34 - 7.44 (m, 3H), 7.27 - 7.34 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.7, 8.4Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.14 (t, J = 4.8Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.64 (t, J = 4.8Hz, 2H), 3.49 (t, J = 7.8Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.07 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.19 (s, 3H)。

10 実施例 2 (80)

8- (1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジル) -2-メチル-3- (2-メチル-4-メトキシフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

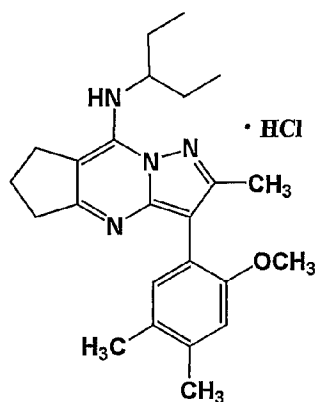


TLC : R f 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.15 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 2.7, 8.1Hz, CDCl₃), 5.97 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.85 (m, 2H),
 5 3.82 (s, 3H), 3.07 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.11 (m, 2H)。

実施例 2 (81)

8 - (3-ペンチルアミノ) - 2-メチル - 3 - (2-メトキシ - 4, 5-ジメチルフェニル) - 6, 7-ジヒドロ - 5H-シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン・塩酸塩



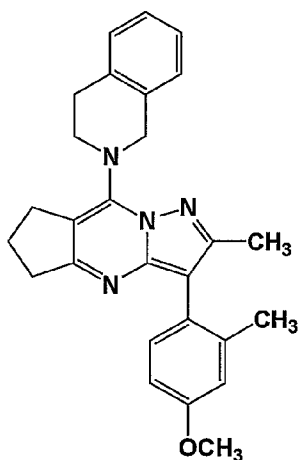
TLC : R f 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.29 (brd, J = 10.2Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.56 (t, J = 7.8Hz, 2 H), 3.12 (t, J = 7.5Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.28 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.90 - 1.62 (m, 4 H), 1.04 (t, J = 7.5Hz, 6 H)。

5

実施例 2 (8 2)

8 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル) - 2 - メチル - 3 - (2 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン



10

TLC : R_f 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

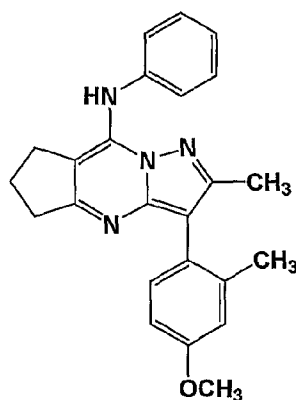
NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.23 - 7.18 (m, 3 H), 7.16 (d, J = 8.4Hz, 1 H), 7.11 (m, 1 H), 6.86 (d, J = 2.4Hz, 1 H), 6.79 (dd, J = 8.4, 2.4Hz, 1 H), 4.86 (s, 2 H), 4.09 (t, J = 5.7Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.08 (t, J = 5.7Hz, 2 H), 2.97 (t, J = 7.2Hz, 2 H), 2.89 (t,

15 J = 7.8Hz, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.08 (m, 2 H)。

実施例 2 (8 3)

8 - フェニルアミノ - 2 - メチル - 3 - (2 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

ル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

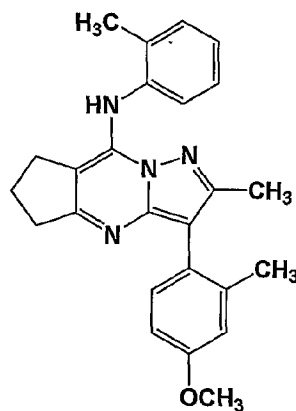


TLC : R_f 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

- 5 NMR(300MHz, CDCl₃): δ 8.01 (br, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.33 - 7.17 (m, 4H), 6.87 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.1, 2.4Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.89 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.02 - 1.90 (m, 2H)。

実施例 2 (84)

- 10 8-(2-メチルフェニル) アミノ-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン



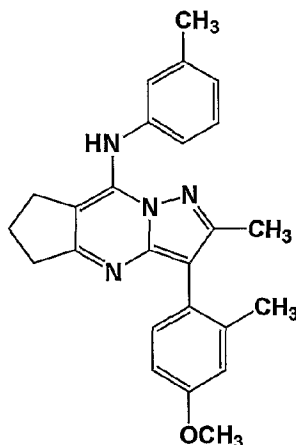
T L C : R f 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.76 (br, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 5H), 6.87 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.4, 2.4Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.85 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (t, J = 7.5Hz, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 2H)。

5

実施例 2 (8 5)

8 - (3 - メチルフェニル) アミノ - 2 - メチル - 3 - (2 - メチル - 4 -
メトキシフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピラゾ
ロ [1 , 5 - a] ピリミジン



10

T L C : R f 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

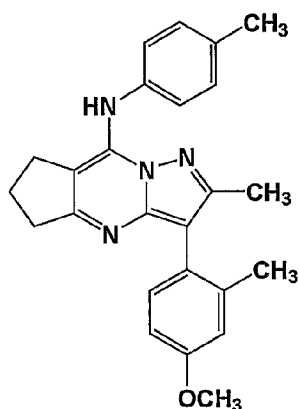
NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.96 (br, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 3H), 6.87 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.4, 2.7Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.88 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.31 (t, J = 6.9Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.02 - 1.91 (m, 2H)。

15

実施例 2 (8 6)

8 - (4 - メチルフェニル) アミノ - 2 - メチル - 3 - (2 - メチル - 4 -
メトキシフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピラゾ

ロ [1, 5-a] ピリミジン

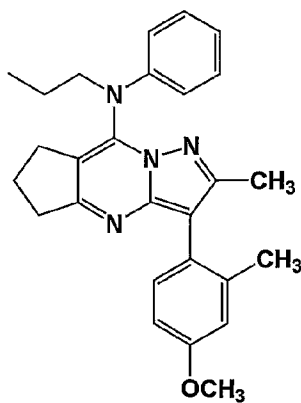


TLC : R f 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.93 (br, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 5H), 6.87 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.4, 2.7Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.86 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.00 - 1.88 (m, 2H)。

実施例 2 (87)

8-(N-フェニル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン



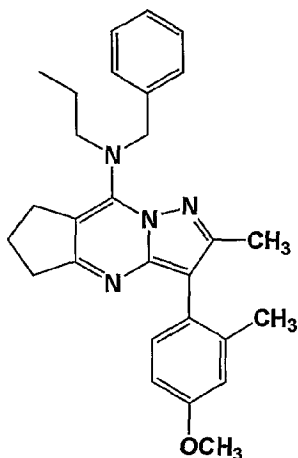
TLC : R f 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.99 - 6.87 (m, 4H), 6.81 (dd, J = 8.4, 2.7Hz, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.92 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.82 - 1.68 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

5

実施例 2 (88)

8 - (N-ベンジル-N-プロピルアミノ) - 2-メチル-3 - (2-メチル-4-メトキシフェニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン



10

TLC: R_f 0.63 (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) ;

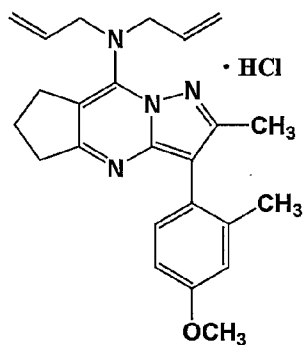
NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.33 - 7.21 (m, 5H), 7.19 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.4, 2.7Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 2.88 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.1Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.11 - 1.98 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.5Hz, 3H)。

15

実施例 2 (89)

8 - (N, N-ジアリルアミノ) - 2-メチル-3 - (2-メチル-4-メ

トキシフェニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピラゾロ
[1, 5-a] ピリミジン・塩酸塩

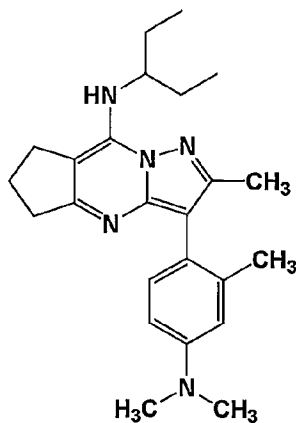


TLC : R_f 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 5 NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.11 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 2.7, 8.4Hz, 1H), 6.03 (m, 2H), 5.40 (d, J = 10.5Hz, 2H), 5.35 (d, J = 18Hz, 2H), 4.49 (d, J = 6.0Hz, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.47 (t, J = 7.8Hz, 2H), 3.08 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.18 (s, 3H)。

10 実施例 2 (90)

8 - (3-ペンチルアミノ) - 2-メチル - 3 - (2-メチル - 4-ジメチル
ルアミノフェニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピラゾ
ロ [1, 5-a] ピリミジン

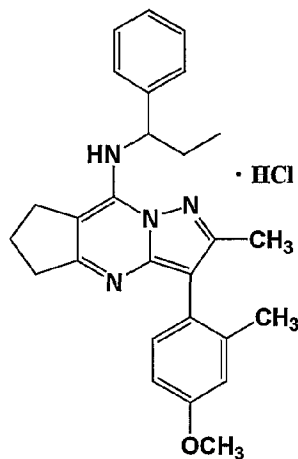


TLC : R_f 0.17 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.11 (d, J = 8.1Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 2.7Hz, 1 H), 6.64 (dd, J = 8.1, 2.7Hz, 1 H), 6.19 (d, J = 10.2Hz, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.08 (t, J = 7.5Hz, 2 H), 2.95 (s, 6 H), 2.89 (t, J = 7.5Hz, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.18 - 2.08 (m, 2 H), 1.80 - 1.56 (m, 4 H), 1.01 (brs, 6 H)。

実施例 2 (91)

8 - (1 - フェニルプロピルアミノ) - 2 - メチル - 3 - (2 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピラ
 10 ゴロ [1, 5 - a] ピリミジン・塩酸塩

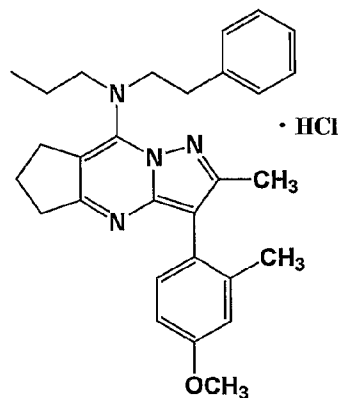


TLC : R_f 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.83 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.27 - 7.48 (m, 5H), 7.12 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 2.7, 8.4Hz, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.82 (s, 3H),
 15 3.41 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.20 and 2.19 (s, total 3H), 2.12 (m, 4H), 1.12 and 1.01 (t, J = 7.2Hz, total 3H)。

実施例 2 (92)

8- (N- (2-フェニルエチル) -N-プロピルアミノ) -2-メチル-
3- (2-メチル-4-メトキシフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シ
クロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン・塩酸塩

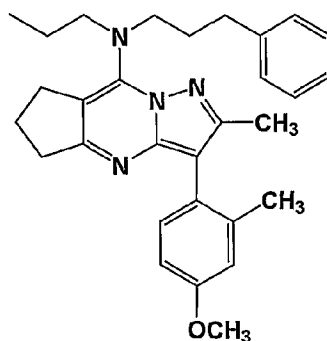


- 5 TLC : R_f 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.23 - 7.05 (m, 6H), 6.90 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.4, 2.4Hz, 1H), 4.33 (t, J = 6.6Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (t, J = 6.9Hz, 2H), 3.37 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.5Hz, 3H)。

10

実施例 2 (93)

8- (N- (3-フェニルプロピル) -N-プロピルアミノ) -2-メチル-
3- (2-メチル-4-メトキシフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シ
クロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

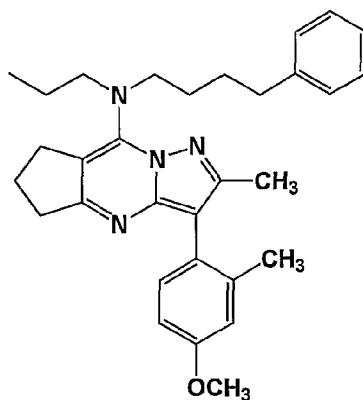


T L C : R f 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.26 - 7.05 (m, 6H), 6.86 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.4, 2.7Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.66 - 3.53 (m, 4H), 2.88 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.61 - 1.49 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

実施例 2 (9 4)

8 - (N - (4 - フェニルブチル) - N - プロピルアミノ) - 2 - メチルー
 10 3 - (2 - メチルー 4 - メトキシフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シ
 クロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン



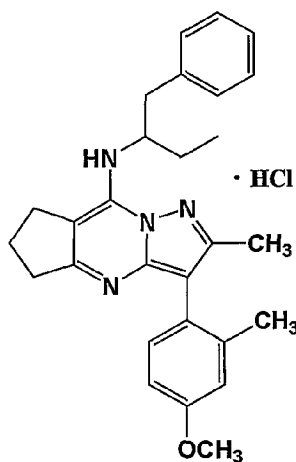
T L C : R f 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.25 - 7.05 (m, 6H), 6.86 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.78 (dd,

$J = 8.1, 2.7\text{Hz}$, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.63 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 2.90 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 2.88 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 2.57 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 1.66 - 1.49 (m, 6H), 0.88 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H)。

5 実施例 2 (9 5)

8 - (1 - フェニル - 2 - プチル) アミノ - 2 - メチル - 3 - (2 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン ・ 塩酸塩



10 TLC : R f 0.41 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

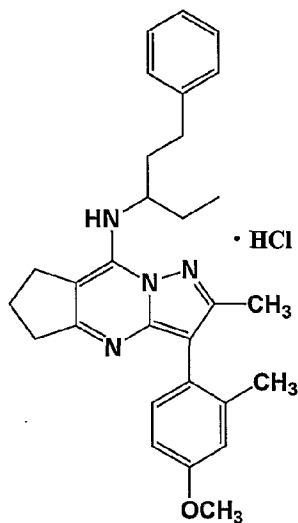
NMR(300MHz, DMSO- d_6) : δ 9.24 (m, 1H) 7.04 - 7.30 (m, 6H), 6.95 (br s, 1H), 6.86 (dd, $J = 2.7, 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.87 - 3.17 (m, 3H), 2.64 - 2.87 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.82 - 2.18 (m, 5H), 1.63 - 1.82 (m, 2 H), 0.93 (br t, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H)。

15

実施例 2 (9 6)

8 - (1 - フェニル - 3 - ペンチル) アミノ - 2 - メチル - 3 - (2 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d]

ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン・塩酸塩

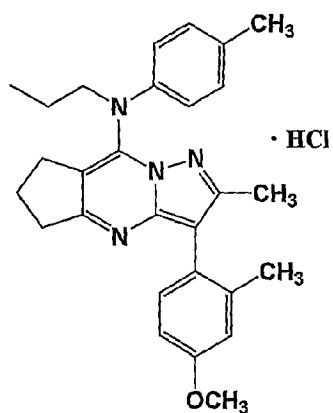


TLC : R f 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(300MHz, DMSO-d₆) : δ 8.53 (m, 1H), 7.09 - 7.28 (m, 6H), 6.96 (d, J = 3.0Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 3.0, 8.4Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.89 - 3.02 (m, 3H), 2.68 - 2.85 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.00 - 2.22 (m, 7H), 1.79 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.5Hz, 3H)。

実施例 2 (97)

- 10 8-(N-(4-メチルフェニル)-N-プロピルアミノ)-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン・塩酸塩

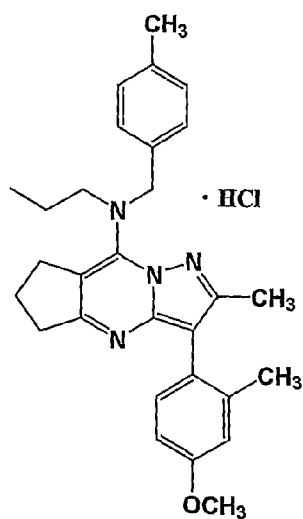


TLC : R_f 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.27 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.13 - 7.22 (m, 3H), 6.90 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.84 (dd, J=2.4, 8.7Hz, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.35 (m, 2H),
 5 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.77 - 1.97 (m, 6H), 0.98 (t, J=7.5Hz, 3H)。

実施例 2 (98)

8 - (N - (4 - メチルフェニル) メチル - N - プロピルアミノ) - 2 - メ
 チル - 3 - (2 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5
 10 H - シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン・塩酸塩

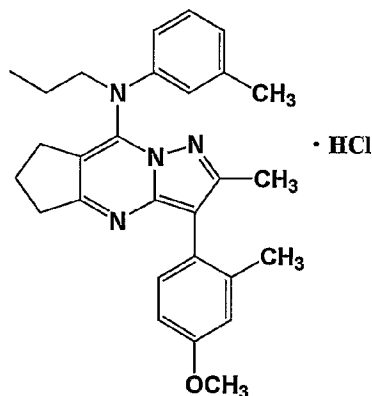


TLC : Rf 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.11 - 7.21 (m, 5H), 6.90 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.7, 8.7Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (t, J = 7.5Hz, 2H), 3.48 (t, J = 8.1Hz, 2H), 3.01 (t, J = 6.9Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.5Hz, 3H)。

実施例 2 (99)

8 - (N - (3 - メチルフェニル) - N - プロピルアミノ) - 2 - メチル - 3 - (2 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン・塩酸塩



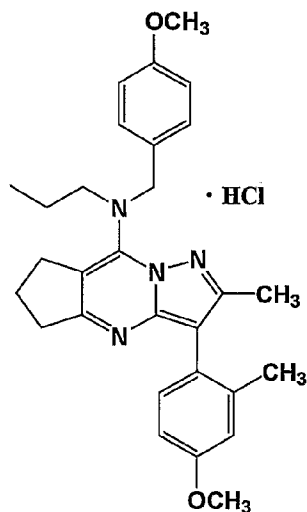
TLC : Rf 0.41 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.36 (m, 1H), 7.06 - 7.24 (m, 4H), 6.91 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.4, 8.1Hz, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.77 - 2.00 (m, 6H), 0.99 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

実施例 2 (100)

8 - (N - (4 - メトキシフェニル) - N - プロピルアミノ) - 2 - メチル - 3 - (2 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ -

5 H-シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン・塩酸塩

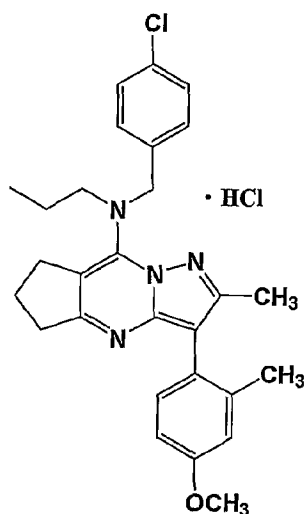


TLC : R f 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.18 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4Hz, 1H),
 5 6.90(d, J = 8.7Hz, 2H), 6.90 (d, J = 3.0Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 3.0, 8.4Hz, 1H), 5.10 (s,
 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (t, J = 7.5Hz, 2H), 3.49 (t, J = 8.1Hz, 2H), 3.01
 (t, J = 6.9Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 0.93 (t, J =
 7.2Hz, 3H)。

10 実施例 2 (101)

8 - (N - (4 - クロロフェニル) メチル - N - プロピルアミノ) - 2 - メ
 チル - 3 - (2 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5
 H-シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン・塩酸塩

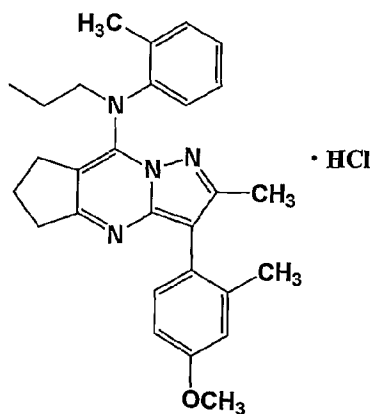


TLC : R_f 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.37 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.7, 8.4Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.50 (t, J = 7.8Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

実施例 2 (102)

8 - (N - (2 - メチルフェニル) - N - プロピルアミノ) - 2 - メチル -
 10 3 - (2 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シ
 クロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン・塩酸塩

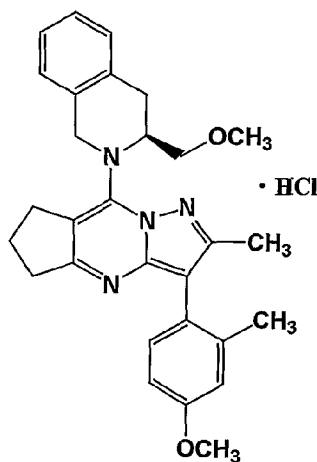


TLC : Rf 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.27 - 7.45 (m, 4H), 7.16 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.4, 8.4Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.50 - 2.07 (m, 6H), 0.97 (t, J = 7.5Hz, 3H)。

実施例 2 (103)

8 - ((3S) - 3 - メトキシメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル) - 2 - メチル - 3 - (2 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペント [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン・塩酸塩

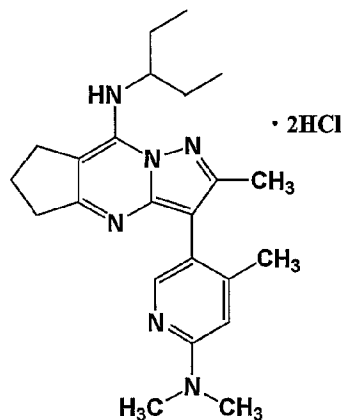


TLC : Rf 0.56 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.30 - 7.05 (m, 5H), 6.90 - 6.75 (m, 2H), 5.48 (m, 1H), 5.03 (d, J = 15.6Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 15.6, 3.9Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.33 and 3.32 (s, 3H), 3.87 - 3.05 (m, 7H), 2.82 (d, J = 15.6Hz, 1H), 2.40 - 2.10 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.25 and 2.11 (s, 3H)。

実施例 2 (104)

8 - (3 - ペンチルアミノ) - 2 - メチル - 3 - (2 - ジメチルアミノ - 4 -
 メチルピリジン - 5 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]
 ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン・2 塩酸塩



5

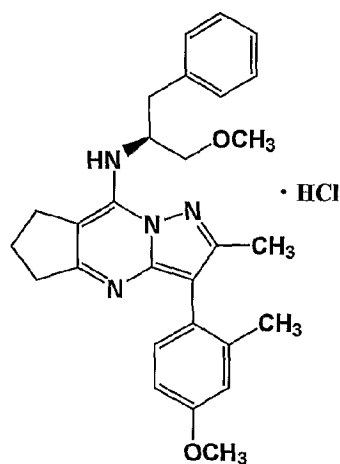
TLC : R_f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 8.01 (s, 1H), 7.32 (d, J = 10.2Hz, 1H), 6.85 (s, 1H),
 4.00 (m, 1H), 3.41 (s, 6H), 3.40 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (m, 2H),
 2.32 (s, 3H), 1.65 - 1.95 (m, 4H), 1.07 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.06 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

10

実施例 2 (105)

8 - ((2S) - 1 - メトキシ - 3 - フェニル - 2 - プロピル) アミノ - 2
 - メチル - 3 - (2 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ
 - 5H - シクロペンタ[d]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン・塩酸塩

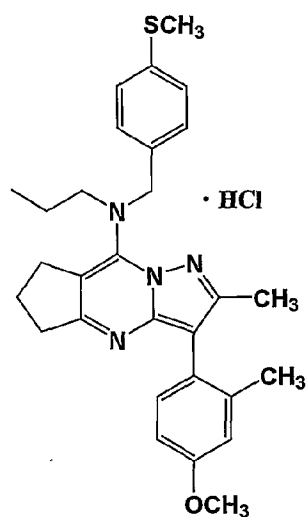


TLC : R f 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.77 (m, 1H), 7.25 - 7.36 (m, 3H), 7.16 - 7.23 (m, 2H),
 7.11 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.53 - 3.68 (m,
 5 2H), 3.47 and 3.46 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 3.11 (t, J = 7.2Hz, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.81
 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.20 and 2.17 (s, 3H), 2.15 (m, 2H)。

実施例 2 (106)

8 - (N - (4 - メチルチオフェニル) メチル - N - プロピルアミノ) - 2
 10 - メチル - 3 - (2 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ
 - 5H - シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン・塩酸塩

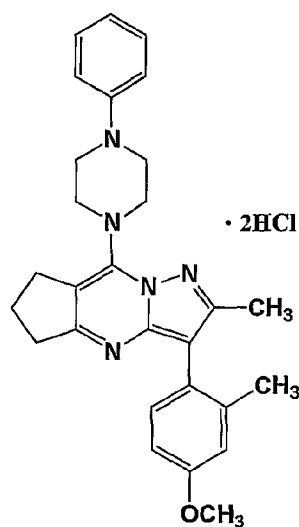


TLC : R_f 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.25 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.4, 8.1Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 3.50 (t, J = 7.8Hz, 2H), 3.01 (t, J = 6.9Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.5Hz, 3H)。

実施例 2 (107)

8- (4-フェニルピペラジン-1-イル) -2-メチル-3- (2-メチル-4-メトキシフェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン・2塩酸塩

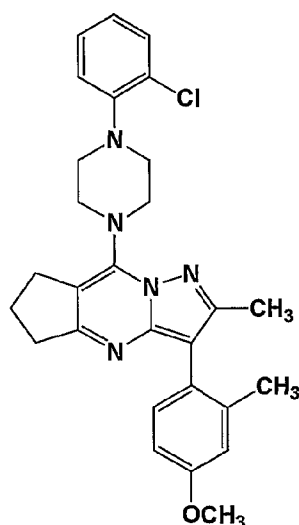


TLC : R_f 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.21 - 7.29 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.00 (brd, J = 6.9Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.7, 8.4Hz, 1H), 4.22 (br s, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (brs, 4H), 3.14 (m, 2H), 2.97 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 2.06 (s, 3H)。

実施例 2 (108)

8 - (4 - (2 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルー
 10 3 - (2 - メチルー 4 - メトキシフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シ
 クロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン

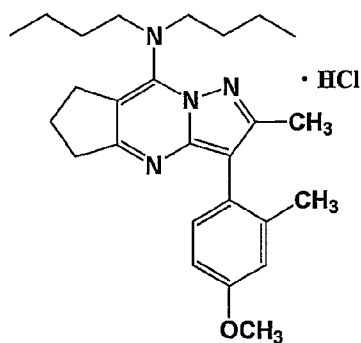


TLC : R_f 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.41 (dd, J = 1.5, 7.8Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.86 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.79
 5 (dd, J = 2.7, 8.1Hz, 1H), 3.90 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.33 (t, J = 4.8H, 4H), 3.16 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (m, 2H)。

実施例 2 (109)

8 - (N, N-ジブチルアミノ) - 2 - メチル - 3 - (2 - メチル - 4 - メ
 10 トキシフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピラゾロ
 [1, 5-a] ピリミジン・塩酸塩



TLC : Rf 0.57 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

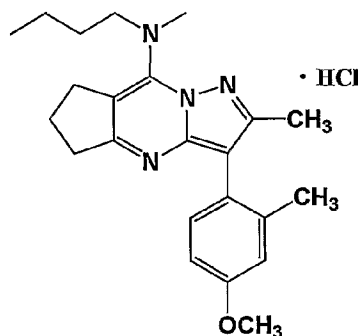
NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.12 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 2.4, 7.8Hz, 1H), 3.90 (t, J = 7.5Hz, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.71 (m, 4H), 1.38 (m, 4H), 0.97 (t, J = 6.9Hz, 6H)。

5

実施例 2 (110)

8 - (N-メチル-N-ブチルアミノ) - 2-メチル-3 - (2-メチル-4-メトキシフェニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン・塩酸塩

10



TLC : Rf 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.10 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.88 (d, J = 3.0Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 3.0, 8.1Hz, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.45 (t, J = 8.1Hz, 2H), 3.12 (t, J = 6.9Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

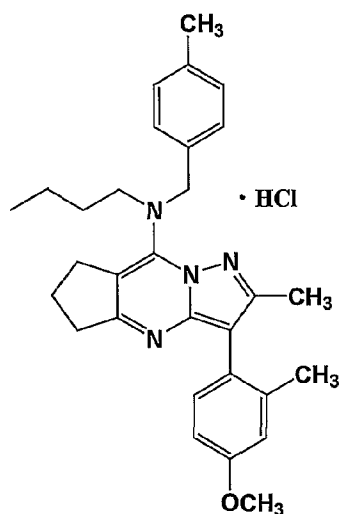
15

実施例 2 (111)

8 - (N-(4-メチルフェニル)メチル-N-ブチルアミノ) - 2-メチル-3 - (2-メチル-4-メトキシフェニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H

20

ーシクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン・塩酸塩

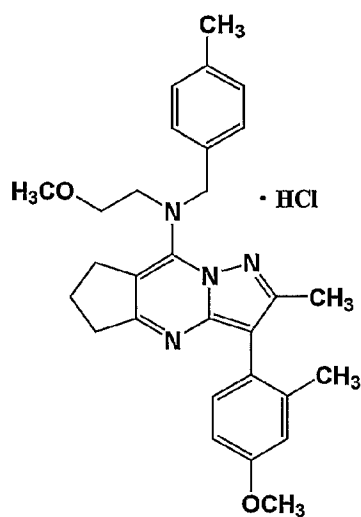


TLC : R_f 0.53 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.10 - 7.21 (m, 5H), 6.89 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.4, 8.1Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (t, J = 7.2Hz, 2H), 3.48 (t, J = 7.8Hz, 2H), 3.01 (t, J = 6.9Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

実施例 2 (112)

- 10 8-(N-(4-メチルフェニル)メチル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)-2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン・塩酸塩

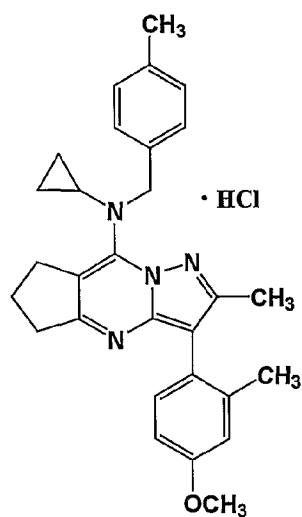


T L C : R f 0.23 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.25 - 7.05 (m, 5H), 6.98 - 6.78 (m, 2H), 5.06 (s, 2H),
 4.22 - 4.03 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.75 - 3.58 (m, 2H), 3.58 - 3.38 (m, 2H), 3.30 (s,
 5 3H), 3.20 - 2.90 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.19 (s, 3H)。

実施例 2 (113)

8 - (N-シクロプロピル-N-(4-メチルフェニル)メチルアミノ) -
 2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒド
 10 ロー5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン・塩酸塩

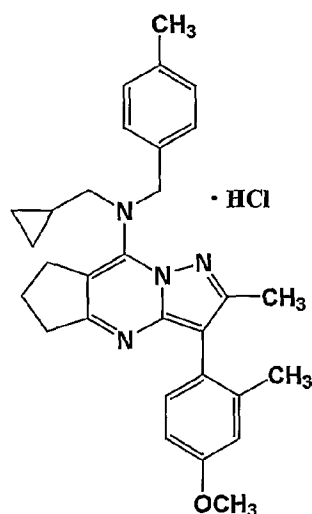


T L C : R f 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl_3) : δ 7.25 - 6.95 (m, 5H), 6.95 - 6.73 (m, 2H), 5.40 - 5.15 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.65 - 3.30 (m, 2H), 3.30 - 2.95 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.30 - 2.10 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.10 - 0.80 (m, 4H)。

実施例 2 (1 1 4)

8 - (N - シクロプロピルメチル - N - (4 - メチルフェニル) メチルアミノ) - 2 - メチル - 3 - (2 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン・塩酸塩

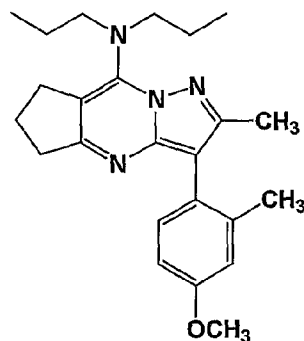


TLC : R_f 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.30 - 7.00 (m, 5H), 7.00 - 6.75 (m, 2H), 5.24 (s, 2H),
 3.84 (s, 3H), 3.80 - 3.60 (m, 2H), 3.60 - 3.35 (m, 2H), 3.20 - 2.90 (m, 2H), 2.34 (s,
 5 3H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.38 - 1.05 (m, 1H), 0.75 - 0.50 (m, 2H),
 0.35 - 0.10 (m, 2H)。

実施例 2 (1 1 5)

8 - (N, N-ジプロピルアミノ) - 2 - メチル - 3 - (2 - メチル - 4 -
 10 メトキシフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピラゾ
 ロ [1, 5 - a] ピリミジン

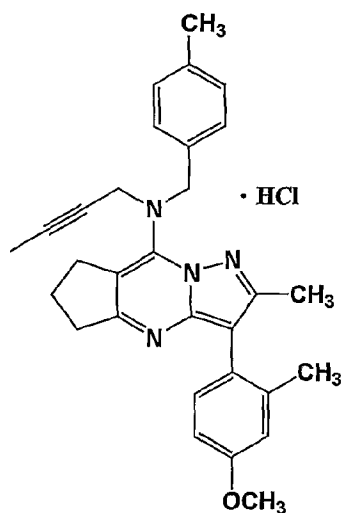


T L C : R f 0.59 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.17 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.4, 8.4Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.56 (m, 4H), 2.95 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.58 (m, 4H), 0.89 (t, J = 7.5Hz, 6H)。

実施例 2 (1 1 6)

8 - (N - (4 - メチルフェニル) メチル - N - (2 - ブチニル) アミノ) - 2 - メチル - 3 - (2 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン・塩酸塩

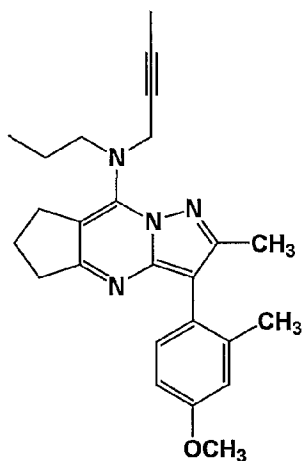


T L C : R f 0.47 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.33 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 2.7, 8.7Hz, 1H), 5.27 (d, J = 15.0Hz, 1H), 5.24 (d, J = 15.0Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.51 (t, J = 7.5Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.9Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (t, J = 2.4Hz, 3H)。

実施例 2 (117)

8 - (N-プロピル-N-(2-ブチニル)アミノ) - 2-メチル-3-(2-
 メチル-4-メトキシフェニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペン
 5 タ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

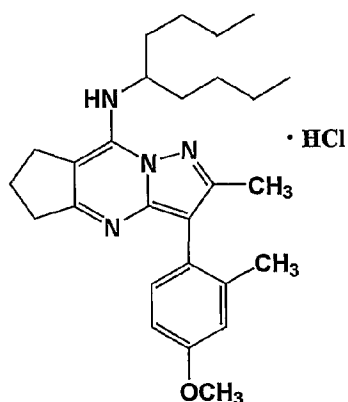


TLC : R_f 0.55 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.16 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.79
 (dd, J = 2.7, 8.1Hz, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.11 (t, J = 7.2Hz,
 10 2H), 2.91 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.81 (t, J =
 2.4Hz, 3H), 1.66 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5Hz, 3H)。

実施例 2 (118)

8 - (5-ノニルアミノ) - 2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシ
 15 フェニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピラゾロ [1,
 5-a] ピリミジン・塩酸塩

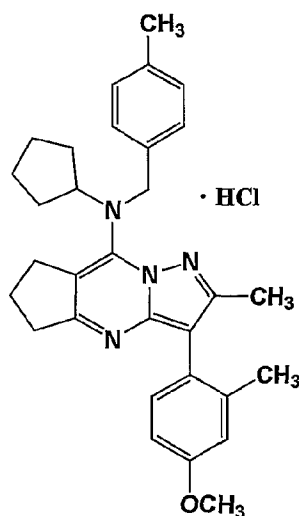


TLC : R_f 0.58 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.33 (brd, J = 10.5Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.7Hz, 1H),
6.88 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.7, 8.7Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.83 (s, 3H),
5 3.49 (t, J = 8.1Hz, 2H), 3.12 (t, J = 6.6Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 2.20 (s,
3H), 1.61 - 1.88 (m, 4H), 1.30 - 1.53 (m, 8H), 0.94 (m, 6H)。

実施例 2 (119)

8 - (N - シクロペンチル - N - (4 - メチルフェニル) メチルアミノ) -
10 2 - メチル - 3 - (2 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 6, 7 - ジヒド
ロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン・塩酸塩

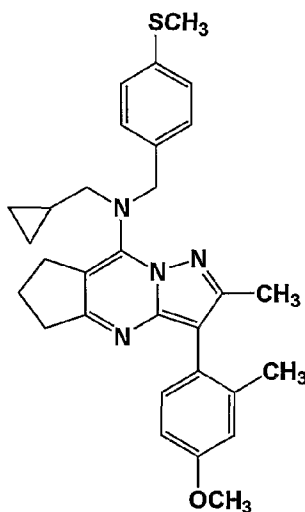


T L C : R f 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(300MHz, CD₃OD) : δ 7.20 - 6.98 (m, 5H), 6.93 (d, J = 2.4Hz, 1H) 6.85 (dd, J = 8.6, 2.4Hz, 1H), 5.20 (d, J = 16.5Hz, 1H), 5.09 (d, J = 16.5Hz, 1H), 5.02 - 4.70 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.17 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.29 (s, 3H),
 5 2.22 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.40 - 1.60 (m, 10H)。

実施例 2 (120)

8 - (N-シクロプロピルメチル-N-(4-メチルチオフェニル)メチル
 アミノ) - 2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6,
 10 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン
 ン

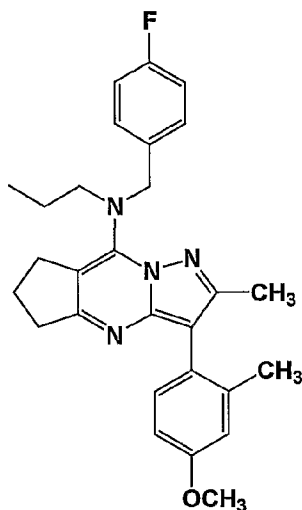


T L C : R f 0.85 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.28 - 7.16 (m, 5H), 6.87 (d, J = 3.0Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 3.0, 8.4Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.38 (d, J = 6.9Hz, 2H), 2.96 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (quint, J = 7.2Hz, 2H), 1.10 - 0.95 (m, 1H), 0.52 - 0.42 (m, 2H), 0.10 - 0.05 (m, 2H)。

実施例 2 (1 2 1)

8 - (N - (4 - フルオロフェニル) メチル - N - プロピルアミノ) - 2 -
 メチル - 3 - (2 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ -
 5 H - シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン



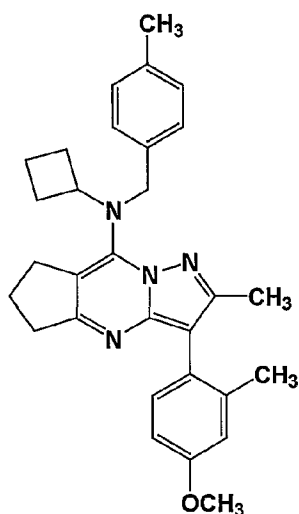
5

TLC : R_f 0.87 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.28 - 7.16 (m, 3H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 6.87 (d, J =
 2.4Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.4, 8.4Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.40 - 3.32 (m,
 2H), 2.89 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.07
 10 (quint, J = 7.5Hz, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

実施例 2 (1 2 2)

8 - (N - シクロブチル - N - (4 - メチルフェニル) メチルアミノ) - 2 -
 メチル - 3 - (2 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ -
 15 - 5 H - シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン

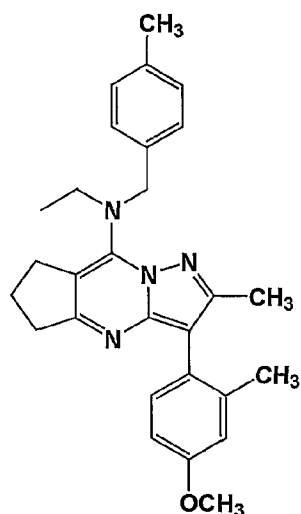


T L C : R f 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(300MHz, CDCl_3) : δ 7.19 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 6.89 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 6.87 (d, $J = 3.0\text{Hz}$, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.4, 3.0\text{Hz}$, 1H), 4.90 - 4.70 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.84 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.20 - 2.06 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 1.80 - 1.60 (m, 2H)。

実施例 2 (123)

- 10 8 - (N-エチル-N-(4-メチルフェニル)メチルアミノ) - 2-メチル - 3 - (2-メチル-4-メトキシフェニル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン



TLC : R f 0.69 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.19 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 4H), 6.87 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2.7, 8.1Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.47 (q, J = 6.9Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.81 (brt, J = 7.8Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (quint, J = 7.8Hz, 2H), 1.18 (t, J = 6.9Hz, 3H)。

実施例 2 (124)

8 - (N-プロピル-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)メチルアミノ) - 2-メチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン